

**VALMISTEYHTEENVETO  
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Taptiqom 15 mikrog/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 15 mikrogrammaa tafluprostia ja 5 mg timololia (maleaattina).

Yksi kerta-annospakkaus (0,3 ml) silmätipalliuosta, sisältää 4,5 mikrogrammaa tafluprostia ja 1,5 mg timololia.

Yksi tippa (noin 30 µl) sisältää noin 0,45 mikrogrammaa tafluprostia ja 0,15 mg timololia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus (silmätipat).

Kirkas, väritön liuos, jonka pH on 6,0–6,7 ja osmolaalisuus on 290–370 mOsm/kg.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Silmänpaineen alentaminen aikuispotilailla, joilla on avokulmaglaukooma tai silmän hypertensio ja jotka eivät saa riittävää vastetta paikallisesta monoterapiasta beetasalpaajilla tai prostaglandiini-analogeilla ja tarvitsevat yhdistelmähoitoa ja jotka hyötyisivät säilöntäaineettomista silmätipoista.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelava hoito on yksi silmätipa hoidettavan silmän / hoidettavien silmien sidekalvopussiin kerran päivässä.

Jos yksi annos jää väliin, hoitoa on jatkettava seuraavalla annoksella suunnitelman mukaan. Annos ei saa ylittää yhtä päivittäistä tippaa hoidettavan silmän / hoidettavien silmien pinnalle.

Taptiqom on säilöntäaineeton steriili liuos, joka on pakattu kerta-annospakkaukseen.

Kerta-annospakkaus on vain yhtä käyttökertaa varten. Yksi kerta-annospakkaus sisältää tarpeeksi liuosta molempiin silmiin. Käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää välittömästi käytön jälkeen.

#### *Pediatriset potilaat*

Taptiqom-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Taptiqom-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

#### *Käyttö iäkkäille*

Annostuksen muuttaminen iäkkäille ei ole tarpeen.

#### *Käyttö potilaille, joilla on munuaisten/maksan vajaatoiminta*

Tafluprosti- ja timololi-silmätippojen käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten/maksan vajaatoiminta, ja siksi Taptiqomia tulee käyttää varoen sellaisille potilaille.

#### Antotapa

##### **Silmän pinnalle.**

Potilaiden tulee pyyhkiä ylimääräinen liuos iholta, jolloin silmäluomen ihon tummenemisen riski pienenee.

Systeemistä imeytymistä voidaan vähentää painamalla silmän sisänurkkaa kyynelkanavan tukkimiseksi tai pitämällä silmät kiinni kahden minuutin ajan. Tämä voi vähentää systeemisiä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista vaikutusta.

Käytettäessä useampaa kuin yhtä paikallisesti annosteltavaa silmälääkettä pitää kunkin lääkkeen annostelun väliin jättää vähintään 5 minuuttia.

Piilolinssit on poistettava ennen silmätippojen laittamista ja ne voidaan asettaa takaisin 15 minuutin kuluttua.

Potilaita on kehoitettava välttämään silmän tai sitä ympäröivien rakenteiden koskettamista kerta-annospakkauksella, koska tämä voisi vahingoittaa silmää (ks. käyttöohjeet).

Potilaille on myös kerrottava, että väärin käsitelty silmälääkeliuokset voivat kontaminoitua tavallisilla bakteereilla, joiden tiedetään aiheuttavan silmäinfektioita. Kontaminoituneiden liuosten käyttämisestä voi aiheutua vakava silmävaurio ja tätä seuraava näön menetys.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Reaktiivinen hengitystiesairaus, mukaan lukien keuhkoastma tai aikaisempi keuhkoastma, vaikea krooninen keuhkohtaumatauti.

Sinusbradykardia, sairas sinus -oireyhtymä, mukaan lukien sinoatriaalinen katkos, toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos, jota ei säädelä tahdistimella. Ilmeinen sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Systeemiset vaikutukset:*

Muiden paikallisesti annosteltavien silmälääkkeiden tavoin tafluprosti ja timololi imeytyvät systeemisesti. Timololin beetasalpaavan luonteen takia saattaa ilmetä samantyyppisiä kardiovaskulaarisia, pulmonaarisia ja muita haittavaikutuksia kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä. Systeemisiä haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmän pinnalle annosteltaessa kuin systeemisesti annosteltaessa. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2).

#### *Sydän:*

Potilailla, joilla on sydänsairaus (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetalin angiina tai sydämen vajaatoiminta) ja alhainen verenpaine, beetasalpaajahoidon on tarkkaan arvioitava ja vaihtoehtoista lääkettä harkittava. Sydänsairautta sairastavia potilaita tulee seurata sairauden pahenemisen merkkien ja haittavaikutusten varalta.

Koska beetasalpaajat vaikuttavat haitallisesti johtumisaikaan, niitä on annettava varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen sydänkatkos.

#### *Verisuonisto:*

Potilaita, joilla on vaikea ääreisverenkiertohäiriö (ts. vaikea Raynaud'n tauti tai Raynaud'n oireyhtymä), on hoidettava varoen.

#### *Hengityselimet:*

Hengitystiereaktioita, mukaan lukien bronkospasmista johtuva kuolema astmapotilailla, on raportoitu joidenkin silmän pinnalle annettavien beetasalpaajien annostelun jälkeen. Taptiqom-valmistetta pitää käyttää varoen potilailla, joilla on lievä/keskivaikea krooninen keuhkohtaumatauti (COPD) ja vain jos hoidon mahdolliset hyödyt ylittävät mahdolliset haitat.

#### *Hypoglykemia/diabetes:*

Beetasalpaaja on annettava varoen potilaille, joilla voi spontaanisti ilmetä hypoglykemiaa, tai epävakaata diabetesta sairastaville, koska beetasalpaajat voivat peittää akuutin hypoglykemian merkit ja oireet.

Beetasalpaajat voivat myös peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireet. Beetasalpaajahoidon äkillinen lopettaminen voi saada aikaan oireiden pahenemisen.

#### *Sarveiskalvon sairaudet:*

Silmän pinnalle annettavat beetasalpaajat saattavat aiheuttaa silmien kuivumista. Potilaita, joilla on sarveiskalvosairaus, on hoidettava varoen.

#### *Muut beetasalpaajat:*

Vaikutus silmänpaineeseen tai systeemisen beetasalpauksen tunnetut vaikutukset saattavat voimistua, jos timololia (jota Taptiqom-valmiste sisältää) annetaan potilaalle, joka ennestään käyttää systeemistä beetasalpaajaa. Tällaisen potilaan vastetta tulee seurata tarkasti. Kahden paikallisesti annosteltavan beetasalpaajan käyttöä ei suositella.

#### *Sulkukulmaglaukooma:*

Sulkukulmaglaukoomapotilailla hoidon välitön tavoite on kammiokulman saaminen uudelleen auki. Tämä edellyttää mustuaisen pienentämistä miotoilla. Timololilla on vain vähän tai ei lainkaan vaikutusta mustuaiseen. Kun timololia käytetään alentamaan kohonnutta silmänpainetta sulkukulmaglaukoomassa, sitä on käytettävä miootin kanssa, ei yksinään.

#### *Anafylaktiset reaktiot:*

Beetasalpaajahoidoa saavat potilaat, joilla on esiintynyt atopiaa tai vakavia anafylaktisia reaktioita eri allergeeneille, voivat reagoida voimakkaammin saman allergeenin toistuvalla altistukselle eikä vastetta saada anafylaktisten reaktioiden hoitoon tavanomaisesti käytetyillä adrenaliiniansoksilla.

#### *Silmän suonikalvon irtoaminen:*

Käytettäessä kammionesteen määrää vähentävää hoitoa (esim. timololi, asetatsoliamidi) filtroivan silmäleikkauksen jälkeen on havaittu silmän suonikalvon irtoamista.

#### *Leikkausanestesia:*

Silmän pinnalle annettavat beetasalpaajat voivat salvata systeemisten beeta-agonistien, esim. adrenaliinin, vaikutukset. Anestesia- ja leikkauksilääkäreille pitää kertoa, jos potilas on saanut timololia.

Ennen hoidon aloittamista potilaille tulee kertoa, että lääke voi aiheuttaa silmäripsien kasvua, silmäluomen ihon tummumista ja lisätä värikalvon pigmentaatiota. Nämä liittyvät tafluprostihoitoon. Jotkin mainituista muutoksista voivat olla pysyviä ja johtaa siihen, että silmät ovat erinäköiset, jos vain yhtä silmää hoidetaan.

Värikalvon pigmentaatiomuutos tapahtuu hitaasti eikä sitä välttämättä huomaa moneen kuukauteen. Silmän värimuutosta on enimmäkseen todettu potilailla, joilla on moniväriset värikalvot, esimerkiksi siniruskeat, harmaaruskeat, keltaruskeat ja vihreäruskeat. Hoidettaessa vain yhtä silmää on hyvin mahdollista, että tuloksena on pysyvästi eriväriset silmät.

Tafluprostiliuksen kanssa toistuvasti kosketuksissa olevilla alueilla voi mahdollisesti ilmetä karvankasvua.

Tafluprostin käytöstä uudissuoniglaukooman, sulkukulmaglaukooman, ahdaskulmaglaukooman tai synnyntäisen glaukooman hoidossa ei ole kokemusta. Tafluprostin käytöstä afakiapotilaille ja pigmenttiglaukoomaa tai pseudoeksfoliativista glaukoomaa sairastaville potilaille on vain vähän kokemusta.

Varovaisuutta suositellaan käytettäessä tafluprostia afakiapotilaille, pseudofakiapotilaille, joilla on repeytynyt mykiön takakapseli tai etukammiotekomykiö, tai potilaille, joilla on tunnettu kystisen makulaedeeman tai iriitin/uveitin riski.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Hypotensioon ja/tai merkittävään bradykardiaan johtavia additiivisia vaikutuksia voi mahdollisesti ilmetä, kun silmän pinnalle annettavaa beetasalpaajaliuosta käytetään samanaikaisesti suun kautta annettavien kalsiuminestäjien, beetasalpaajien, rytmihäiriölääkkeiden (kuten amiodaroni), digitaalisglykosidien, parasympatomimeettien tai guanetidiinin kanssa.

Suun kautta annettavat beetasalpaajat voivat pahentaa rebound-hypertensiota, joka voi seurata klonidiinin käytön lopettamista.

Käytettäessä timololia yhdessä CYP2D6-entsyymien estäjien (esim. kinidiini, fluoksetiini, paroksetiini) kanssa on todettu systeemisen beetasalpaajavaikutuksen voimistumista (esim. alentunutta sydämen lyöntitiheyttä, depressiota).

Ajoittain on raportoitu samanaikaisesti silmän pinnalle annettavan beetasalpaajan ja adrenaliinin (epinefriini) käytöstä aiheutuvaa mydriaasia.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja Taptiqomin käytöstä raskaana oleville naisille.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Taptiqom-hoidon aikana.

Taptiqom-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä (jos ei ole mahdollista käyttää muuta hoitoa).

##### *Tafluprosti:*

Tafluprostin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Tafluprostilla voi olla haitallisia farmakologisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiölle/vastasyntyneelle. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

##### *Timololi:*

Timololin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Timololia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2).

Epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole tullut ilmi epämuodostumia, mutta ne osoittavat, että on olemassa sikiön kasvun hidastumisen riski, kun beetasalpaajia annetaan suun kautta. Lisäksi beetasalpauksen oireita (esim. bradykardia, matala verenpaine, hengitysvaikeudet ja hypoglykemia) on havaittu vastasyntyneillä, kun beetasalpaajia on annettu synnytykseen asti. Jos Taptiqom-valmistetta annetaan synnytykseen asti, on vastasyntyntä tarkkaan seurattava ensipäivien aikana.

##### Imetys

Beetasalpaajat erittyvät ihmisen rintamaitoon. Silmätipoissa ei kuitenkaan terapeuttisilla annoksilla ole timololia niin paljon, että olisi todennäköistä, että pitoisuus rintamaidossa riittäisi aiheuttamaan beetasalpauksen oireita vauvalla. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2).

Ei tiedetä, erittyvätkö tafluprosti ja/tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet tafluprostin ja/tai sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3). Silmätipoissa ei kuitenkaan terapeuttisilla annoksilla ole tafluprostia niin paljon, että olisi todennäköistä, että pitoisuus rintamaidossa riittäisi aiheuttamaan kliinisiä oireita vastasyntyneellä.

Varotoimena imetystä ei suositella, jos Taptiqom-hoito on tarpeen.

##### Hedelmällisyys

Taptiqom-valmisteen vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Taptiqom-valmisteen vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Jos silmätippoja laitettaessa ilmenee haitallisia vaikutuksia, kuten tilapäisesti sumentunut näkökyky, potilas ei saa ajaa tai käyttää koneita, ennen kuin hän tuntee olonsa hyväksi ja hänen näkönsä on kirkas.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa on hoidettu yli 484 potilasta Taptiqomilla. Yleisimmin raportoitu hoitoon liittyvä haittavaikutus oli sidekalvon/silmän punoitus. Sitä ilmeni noin 7 %:lla potilaista, jotka ottivat osaa klinisiin tutkimuksiin Euroopassa, oli useimmiten lievää ja se liittyi hoidon keskeyttämiseen 1,2 %:lla potilaista.

Haittavaikutukset, joista ilmoitettiin Taptiqomin klinisissä tutkimuksissa, rajoittuivat niihin, joista oli ilmoitettu aikaisemmin käytettäessä vaikuttavia aineita, tafluprostia tai timololia, yksinään. Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu Taptiqomille ominaisia uusia haittavaikutuksia. Suurin osa ilmoitetuista haittavaikutuksista kohdistuivat silmään ja olivat vakavuudeltaan lieviä tai kohtalaisia, eikä yksikään ollut vakava.

Muiden paikallisesti annosteltavien silmlääkkeiden tavoin tafluprosti ja timololi imeytyvät systeemisesti. Samantyyppisiä epätoivottuja vaikutuksia saattaa ilmetä kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä. Systeemisiä haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmän pinnalle annosteltaessa kuin systeemisesti annosteltaessa. Lueteltuihin haittavaikutuksiin sisältyvät silmän pinnalle annosteltavien beetasalpaajien käytön yhteydessä nähdyt luokkavaikutukset.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu Taptiqom-valmisteella klinisissä tutkimuksissa (jokaisen esiintymistiheysryhmän sisällä haittavaikutukset esitetään alenevan esiintymistiheyden järjestyksessä). Alla listattujen mahdollisten haittavaikutusten esiintymistiheys määritellään seuraavalla tavalla:

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen	$< 1/10\ 000$
Tunteeton	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

#### Taptiqom (Tafluprosti/timololi-yhdistelmä)

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
<b>Hermosto</b>	Melko harvinainen	Päänsärky.
<b>Silmät</b>	Yleinen	Sidekalvon/silmän verekkyyks, silmän kutina, silmäkipu, silmäripsien muutokset (ripset pidentyneet, paksuuntuneet ja runsastuneet), silmäripsien värimuutos, silmä-ärsytys, vierasesineen tunne silmissä, näön sumeneminen, valonarkuus.
	Melko harvinainen	Epänormaali tunne silmässä, kuivasilmäisyys, epämukava tunne silmässä, sidekalvotulehdus, silmäluomen punoitus, silmäallergia, silmäluomen turvotus, pinnallinen pistemäinen keratiitti, lisääntynyt kyynelten erittyminen, etukammion tulehdus, astenopia, luomitulehdus.

Muita haittavaikutuksia, joita on havaittu kummalla tahansa vaikuttavalla aineella (tafluprosti tai timololi) ja joita voi mahdollisesti ilmetä myös Taptiqom-valmisteella, luetellaan alla:

### Tafluprosti

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset
<b>Silmät</b>	Näöntarkkuuden huononeminen, värikalvon pigmentin lisääntyminen, luomen värjäytyminen, sidekalvon turvotus, erityis silmästä, etukammion solut, etukammion valotie, allerginen sidekalvotulehdus, sidekalvon värjäytyminen, sidekalvon follikkelit, silmäluomen vaon syveneminen, iriitti/uveiitti, makulaturvotus / rakkulainen makulaturvotus.
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Silmäluomen liikakarvaisuus.
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Astman paheneminen, dyspnea.

### Timololi

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Allergisten reaktioiden merkit ja oireet, mukaan lukien angioedeema, urtikaria, paikallinen ja yleinen ihottuma, anafylaksia, kutina.
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hypoglykemia.
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Masennus, unettomuus, painajaiset, muistinmenetykset, hermostuneisuus, hallusinaatiot.
<b>Hermosto</b>	Huimaus, pyörtyminen, parestesia, myasthenia gravis -merkkien ja -oireiden lisääntyminen, aivoverisuonitapahtuma, aivoiskemia.
<b>Silmät</b>	Keratiitti, sarveiskalvon tuntoherkkyyden aleneminen, näköhäiriöt, myös valon taittumisen muutokset (joissakin tapauksissa nämä johtuvat mioottisen hoidon lopettamisesta), riippuluomi, kaksoiskuvat, suonikalvon irtoaminen filtroivan silmäleikkauksen jälkeen (ks. kohta 4.4), kyynelten erittyminen, sarveiskalvon eroosio.
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Tinnitus.
<b>Sydän</b>	Bradykardia, rintakipu, palpitaatio, turvotus, arytmia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sydämenpysähdys, sydänkatkos, eteis-kammiokatkos, sydämen vajaatoiminta.
<b>Verisuonisto</b>	Hypotensio, klaudikaatio, Raynaud'n oireyhtymä, kylmät kädet ja jalat.
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Dyspnea, bronkospasmi (etupäässä potilailla, joilla on aikaisempi bronkospastinen tauti), hengitysvajaus, yskä.



<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Pahoinvointi, dyspepsia, ripuli, kuiva suu, makuhäiriö, mahakipu, oksentelu.
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	Alopekia, psoriasiforminen ihottuma tai psoriasisin paheneminen, ihottuma.
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Systeeminen lupus erythematosus, myalgia, artropatia.
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Peyronien tauti, libidon alentuminen, seksuaalinen toimintahäiriö
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Astenia/uupumus, jano.

Sarveiskalvon kalkkiutumista on raportoitu erittäin harvoin fosfaatteja sisältävien silmätippojen käytön yhteydessä joillakin potilailla, joilla on merkittävästi vaurioituneet sarveiskalvot.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi), Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

## 4.9 Yliannostus

Tafluprostin paikallinen yliannostus on epätodennäköinen ja on epätodennäköistä, että siihen liittyyi toksisuutta.

Timololin tahatonta yliannostelua on havaittu. Tämä on johtanut systeemisiin vaikutuksiin, jotka ovat samankaltaisia kuin systeemisillä beetasalpaajilla, kuten huimaus, päänsärky, hengenahdistus, bradykardia, bronkospasmi ja sydämenpysähdys (ks. myös kohta 4.8).

Taptiqomin yliannostustapauksessa annetaan oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa. Timololi ei dialysoidu helposti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, beetasalpaajat, ATC-koodi: S01ED51

#### Vaikutusmekanismi

Taptiqom on kahden vaikuttavan aineen, tafluprostin ja timololin, kiinteä yhdistelmä. Nämä kaksi vaikuttavaa ainetta alentavat silmänpainetta toisiaan täydentävillä vaikutusmekanismeilla ja yhdistetty vaikutus saa aikaan suuremman silmänpaineen alenemisen kuin kumpikaan yhdiste erikseen.

Tafluprosti on fluorattu prostaglandiini  $F_{2\alpha}$ :n analogi. Tafluprostihappo, joka on tafluprostin biologisesti aktiivinen metaboliitti, on hyvin voimakas ja selektiivinen ihmisen FP-prostanoidireseptorin agonisti. Apinoilla tehdyt farmakodynaamiset tutkimukset viittaavat siihen, että tafluprosti alentaa silmänpainetta lisäämällä kammionesteen uveoskleraalista ulosvirtausta.

Timololimaleaatti on epäselektiivinen beeta-adrenergisiä reseptoreita salpaava aine. Timololima leaatin silmänpainetta alentavan vaikutuksen tarkkaa mekanismia ei tunneta kunnolla tällä hetkellä, vaikkakin fluoreskeinitutkimus ja tonografiatutkimukset viittaavat siihen, että päävaikutus voi liittyä kammionesteen muodostumisen vähenemiseen. Joissakin tutkimuksissa havaittiin kuitenkin myös lievää ulosvirtauksen lisääntymistä.

### Kliininen teho

Kuuden kuukauden pituisessa tutkimuksessa (n = 400) potilailla, joilla oli avokulmaglaukooma tai silmän hypertensio ja keskimääräinen hoitamaton silmänpaine 24–26 mmHg, Taptiqom-valmisteen (kerran päivässä aamuisin) silmänpainetta alentavaa vaikutusta verrattiin 0,0015 % tafluprostin (kerran päivässä aamuisin) ja 0,5 % timololin (kahdesti päivässä) samanaikaisen annostelun vaikutukseen. Taptiqom oli vertailukelpoinen (non-inferior) vaikutukseltaan samanaikaisesti käytettyjen 0,0015 % tafluprostin ja 0,5 % timololin kanssa kaikissa ajankohdissa ja kaikilla käynneillä, yleisesti käytetyllä vertailukelpoisuusmarginaalilla (non-inferiority margin) 1,5 mmHg. Keskimääräinen päivän aikainen silmänpaineen aleneminen lähtötilanteesta oli 8 mmHg molemmissa hoitohaaroissa ensisijaisessa päätetapahtumassa 6 kuukauden kohdalla (alenemiset 7–9 mmHg molemmissa hoitohaaroissa eri ajankohdissa päivän aikana tutkimuskäynneillä).

Toisessa kuuden kuukauden pituisessa tutkimuksessa (n = 564) vertailtiin Taptiqom-valmistetta vastaaviin monoterapioihin potilailla, joilla oli avokulmaglaukooma tai silmän hypertensio ja keskimääräinen hoitamaton silmänpaine 26–27 mmHg. Potilaat, joiden silmänpainetta ei saatu riittävästi hallintaan joko 0,0015 % tafluprostilla (silmänpaine 20 mmHg tai enemmän hoidettaessa) tai 0,5 % timololilla (silmänpaine 22 mmHg tai enemmän hoidettaessa) satunnaistettiin saamaan Taptiqom-valmistetta tai samaa monoterapiaa. Keskimääräinen päivän aikainen silmänpaineen aleneminen oli Taptiqom-valmisteella tilastollisesti parempi kuin tafluprostilla, joka annosteltiin kerran päivässä aamuisin, tai timololilla, joka annosteltiin kahdesti päivässä, käynneillä 6 viikon, 3 kuukauden (ensisijainen tehon päätetapahtuma) ja 6 kuukauden jälkeen. Keskimääräinen päivän aikainen silmänpaineen aleneminen lähtötilanteesta Taptiqom-valmisteella 3 kuukauden kohdalla oli 9 mmHg, verrattuna havaittuun arvoon 7 mmHg molemmilla monoterapioilla. Päivän aikainen silmänpaineen aleneminen Taptiqom-valmisteella eri ajankohdissa käyntien aikana oli 8–9 mmHg tafluprostimonoterapia-vertailuryhmässä ja 7–9 mmHg timololimoterapia-vertailuryhmässä.

Yhdistetyt tulokset Taptiqom-potilaista, joilla oli lähtötilanteessa korkea silmänpaine 26 mmHg (keskimääräinen päivän aikainen) tai enemmän näissä kahdessa keskeisessä tutkimuksessa (n = 168), osoittivat, että silmänpaineen keskimääräinen päivän aikainen aleneminen oli 10 mmHg ensisijaisessa päätetapahtumassa (3 tai 6 kuukautta) ja sen vaihteluväli oli 9–12 mmHg eri ajankohdissa päivän aikana.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Taptiqom-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Tafluprostihapon ja timololin pitoisuuksia plasmassa tutkittiin terveillä koehenkilöillä sen jälkeen, kun Taptiqomia (kerran päivässä), 0,0015 % tafluprostia (kerran päivässä) ja 0,5 % timololia (kahdesti päivässä) oli annosteltu silmän pinnalle kerta-annoksena ja toistuvina annoksina kahdeksan päivän ajan. Plasman tafluprostihappopitoisuudet olivat korkeimmat 10 minuuttia annostelun jälkeen ja alenivat toteamisrajan (10 pg/ml) alapuolelle ennen kuin Taptiqomin annostelusta oli kulunut 30 minuuttia. Tafluprostihapon kertyminen oli vähäistä ja tafluprostihapon keskimääräinen  $AUC_{0-viimeinen}$  (monoterapia:  $4,45 \pm 2,57$  pg·h/ml; Taptiqom:  $3,60 \pm 3,70$  pg·h/ml) ja keskimääräinen  $C_{max}$  (monoterapia:  $23,9 \pm 11,8$  pg/ml; Taptiqom:  $18,7 \pm 11,9$  pg/ml) olivat molemmat hieman alemmat Taptiqom-valmisteella verrattuna tafluprostimonoterapiaan päivänä 8. Timololin huippupitoisuudet plasmassa ( $T_{max}$ -arvojen mediaani) saavutettiin 15 minuuttia Taptiqomin annon jälkeen päivänä 1 ja 37,5 minuuttia Taptiqomin annon jälkeen päivänä 8. Päivän 8 timololin keskimääräinen  $AUC_{0-viimeinen}$  (monoterapia:  $5\,750 \pm 2\,440$  pg·h/ml; Taptiqom:  $4\,560 \pm 2\,980$  pg·h/ml) ja keskimääräinen  $C_{max}$  (monoterapia:  $1\,100 \pm 550$  pg/ml; Taptiqom:  $840 \pm 520$  pg/ml) olivat molemmat jonkin verran pienempiä Taptiqom-valmisteella timololimoterapiaan verrattuna. Taptiqom-valmisteella havaitut pienemmät plasman timololipitoisuudet johtunevat Taptiqomin

kerran päivässä tapahtuvasta annostelusta verrattuna timololimonoterapian kahdesti päivässä tapahtuvaan annosteluun.

Tafluprosti ja timololi imeytyvät sarveiskalvon läpi. Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa Taptiqom-valmisteesta peräisin olevan tafluprostin läpäisy sarveiskalvon läpi oli samanlainen kuin pelkkää tafluprosta sisältävällä valmisteella yksittäisen silmätipan laiton jälkeen, kun taas Taptiqom-valmisteesta peräisin olevan timololin läpäisy oli hieman vähäisempi pelkkää timololia sisältävään valmisteeseen verrattuna. Tafluprostitahapolla  $AUC_{4h}$  oli 7,5 ng·h/ml Taptiqom-valmisteen annostelun jälkeen ja 7,7 ng·h/ml pelkkää tafluprosta sisältävän valmisteen annostelun jälkeen. Timololilla  $AUC_{4h}$  oli 585 ng·h/ml Taptiqom-valmisteen annostelun jälkeen ja 737 ng·h/ml pelkkää timololia sisältävän valmisteen annostelun jälkeen. Tafluprostitahapon  $T_{max}$  oli 60 minuuttia sekä Taptiqomilla että pelkkää tafluprosta sisältävällä valmisteella, kun taas timololin  $T_{max}$  oli 60 min Taptiqomilla ja 30 min pelkkää timololia sisältävällä valmisteella.

### Jakautuminen

#### Tafluprosti

Apinoilla tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu radioleimatun tafluprostin spesifiä jakautumista värikehään tai suonikalvoon (mukaan lukien verkkokalvon pigmenttisolutkerros), mikä viittasi pieneen melaniinipigmentti-affiniteettiin. Rotilla tehdyssä koko kehon autoradiografiatutkimuksessa suurin radioaktiivisuuspitoisuus havaittiin sarveiskalvossa ja seuraavaksi suurimmat silmäluomissa, kovakalvossa ja värikalvossa. Silmän ulkopuolella radioaktiivisuus jakaantui kyyneljärjestelmään, suulakeen, ruokatorveen ja maha-suolikanavaan, munuaiseen, maksaan, sappirakkoon ja virtsarakkoon. Tafluprostitahapon sitoutuminen ihmisen seerumin albumiiniin *in vitro* oli 99 %, kun tafluprostitahappopitoisuus oli 500 ng/ml.

#### Timololi

Timololiin liittyvän radioaktiivisuuden huipputaso kammionesteessä saavutettiin 30 minuuttia sen jälkeen, kun kaneille annettiin molempiin silmiin kerta-annos  $^3H$ -radioleimattua timololia (0,5 % liuos: 20 µl/silmä). Timololi eliminoiduu kammionesteestä paljon nopeammin kuin pigmenttiä sisältävistä kudoksista, värikalvosta ja sädekehästä.

### Biotransformaatio

#### Tafluprosti

Tafluprostin pääasiallinen metaboliareitti ihmisellä, testattuna *in vitro*, on hydrolyysi farmakologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi, tafluprostitahopoksi, joka metaboloituu edelleen glukuronidaation tai beetaoksidaation kautta. Beetaoksidaatiossa muodostuviin 1,2-dinori- ja 1,2,3,4-tetranori-tafluprostitahappoihin, jotka eivät ole farmakologisesti aktiivisia, voi kohdistua glukuronidaatio- tai hydroksylaatioreaktio. Sytokromi P450 (CYP)-entsyymijärjestelmä ei osallistu tafluprostitahapon metaboliaan. Kanin sarveiskalvokudoksella ja puhdistetuilla entsyymeillä tehdyn tutkimuksen perusteella voidaan päätellä, että pääasiallinen tafluprostin esterihydrolyysistä tafluprostitahopoksi vastaava esteraasi on karboksyyliesteri. Butyylikoliiniesteri (mutta ei asetyylikoliiniesteri) voi myös osallistua hydrolyysiin.

#### Timololi

Timololi metaboloituu maksassa ensisijaisesti CYP2D6-entsyymin toimesta epäaktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka erittyvät ensisijaisesti munuaisten kautta.

### Eliminaatio

#### Tafluprosti

Kun  $^3H$ -tafluprosta (0,005 % silmätippaliuos; 5 µl/silmä) annosteltiin kerran päivässä 21 päivän ajan molempiin silmiin rotille, noin 87 % koko radioaktiivisesta annoksesta poistui kuonaeritteessä. Koko annoksesta noin 27–38 % erittyi virtsaan ja noin 44–58 % ulosteeseen.

### Timololi

Näennäinen eliminaation puoliintumisaika ihmisen plasmasta on n. 4 tuntia. Timololi metaboloituu suuressa määrin maksassa ja metaboliitit sekä 20 % muuttumatonta timololia erittyvät virtsaan suun kautta tapahtuneen annostelun jälkeen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Taptiqom

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja silmän farmakokinetiikkaa koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Yksittäisten komponenttien turvallisuusprofiili silmässä ja systeemisesti on hyvin selvillä.

### Tafluprosti

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan systeemisen altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kuten muillakin PGF<sub>2</sub>-agonisteilla, toistuva tafluprostin paikallinen anto silmän pinnalle aiheutti apinoilla palautumattomia vaikutuksia värikalvon pigmentaatioon ja palautuvaa luomiraon laajenemista.

Rotan ja kaniin kohtujen lisääntyntä supistelua havaittiin *in vitro* tafluprostitihappopitoisuuksilla, jotka ylittivät rotilla nelinkertaisesti ja kaneilla 40-kertaisesti tafluprostitihapon ihmisten plasmasta mitatut huippupitoisuudet. Tafluprostin uterotonista vaikutusta ei ole tutkittu ihmisen kohtupreparaateilla.

Lisääntymistoksikologisia tutkimuksia on tehty rotilla ja kaneilla käyttäen antoa laskimoon. Rotilla ei havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen tai varhaiseen alkion kehitykseen, kun systeeminen altistus oli yli 12 000 kertaa suurempi kuin suurin kliininen altistus C<sub>max</sub>-arvon perusteella tai yli 2 200-kertainen AUC-arvon perusteella laskettuna.

Konventionaalisisissa alkion ja sikiön kehitystä koskeneissa tutkimuksissa tafluprosti aiheutti sikiön painon alenemista sekä lisäsi munasolun kiinnittymisen jälkeen tapahtuneita keskenmenoja. Tafluprosti lisäsi luuston epämuodostumia rotilla sekä kallon, aivojen ja selkärangan epämuodostumia kaneilla. Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa tafluprostin ja sen metaboliittien pitoisuudet plasmassa olivat määritysrajan alapuolella.

Rotilla tehdyssä peri- ja postnataalitutkimuksessa havaittiin vastasyntyneiden lisääntyntä kuolleisuutta, painon alenemista ja viivästynyttä korvanlehtien suoristumista tafluprostitipitoisuuksilla, jotka olivat yli 20 kertaa suurempia kuin kliininen annos.

Radioleimatulla tafluprostitilla tehdyt rottakokeet osoittivat, että noin 0,1 % paikallisesti silmän pinnalle annettusta annoksesta siirtyi maitoon. Koska aktiivisen metaboliitin (tafluprostitihapon) puoliintumisaika plasmassa on hyvin lyhyt (ei havaittavissa 30 minuutin kuluttua ihmisillä), suurin osa radioaktiivisuudesta edusti todennäköisesti metaboliitteja, joilla on vähän tai ei lainkaan farmakologista vaikutusta. Tafluprostin ja endogeenisten prostaglandiinien metabolian perusteella suun kautta annetun tafluprostin biologisen hyötyosuuden voidaan olettaa olevan hyvin pieni.

### Timololi

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Glyseroli

Dinatriumfosfaattidodekahydraatti

Dinatriumedetaatti

Polysorbaatti 80  
Suolahappo ja/tai natriumhydroksidi pH:n säätöön  
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

Foliopussin avaamisen jälkeen: 28 päivää.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Foliopussin avaamisen jälkeen:

- Säilytä kerta-annospakkaukset alkuperäisessä foliopussissa. Herkkä valolle.
- Säilytä alle 25 °C.
- Hävitä avattu kerta-annospakkaus jäljelle jääneine sisältöineen heti käytön jälkeen.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

LD-polyeteenistä (LDPE) valmistetut kerta-annospakkaukset pakattuna foliopussiin, joka on tehty paperilla päällystetystä, alumiini-polyeteenilaminaatista. Jokaisen kerta-annospakkauksen täyttötilavuus on 0,3 ml ja jokaisessa foliopussissa on 10 kerta-annospakkausta.

Pakkauskoot: 30 x 0,3 ml kerta-annospakkausta ja 90 x 0,3 ml kerta-annospakkausta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Santen Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

31641

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. joulukuuta 2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. lokakuuta 2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.11.2019