

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Taptiqom sine 15 mikrogrammi/5 mg/ml silmatilgad, lahus.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab 15 mikrogrammi tafluprosti ja 5 mg timolooli (timoloolmaleaadina).

Üks tilk (ligikaudu 0,03 ml) sisaldab ligikaudu 0,45 mikrogrammi tafluprosti ja 0,15 mg timolooli.

INN. *Tafluprostum, timololum.*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus (silmatilgad).

Läbipaistev värvitu lahus, mis on praktiliselt osakestevaba ning mille pH on 6,0...6,7 ja osmolaalsus 290...370 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Silmasisese rõhu alandamine avatudnurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooniga täiskasvanud patsientidel, kui haigus ei allu piisavalt ravile paiksete beetablokaatorite või prostaglandiini analoogidega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on üks tilk lahust kahjustatud silma(de) konjunktivaalkotti üks kord ööpäevas.

Kui üks annus on jäänud vahele, tuleb jätkata järgmise ettenähtud annusega. Mitte manustada rohkem kui üks tilk haige(te)sse silma(desse) ööpäevas.

Taptiqom sine on säilitusainevaba steriilne lahus, mis on pakitud mitmeannuselisesse konteinerisse.

Lapsed

Taptiqom sine ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Taptiqom sine't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Kasutamine eakatel

Eakatel patsientidel ei ole annuste muutmine vajalik.

Kasutamine neeru-/maksafunktsiooni kahjustuse korral

Neeru-/maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole tafluprosti ja timolooli silmatilkade kasutamist uuritud ning seetõttu tuleb Taptiqom sine't neil patsientidel kasutada ettevaatusega.

Manustamisviis

Okulaarne

Patsiente tuleb teavitada, kuidas pudelit õigesti kasutada. Esmakordsel kasutamisel peab patsient enne ravimi silma tilgutamist seda harjutama pigistades pudelit aeglaselt ning tilgutama ühe tilga korraga silmast eemale. Patsient peab harjutama kuni on veendunud, et suudab manustada korraga vaid ühe tilga.

Patsiente tuleb juhendada, et pudeli otsik ei tohi sattuda vastu silma ega selle ümbrust, sest see võib silma vigastada.

Patsiente tuleb juhendada, et pudeli otsik ei tohi kokku puutuda silmalaua, silmaümbruspiirkonna ega teiste pindadega. Pärast manustamist otsiku tippu jäävad lahuse jäägid tuleb kohe eemaldada raputades pudelit kergelt suunaga allapoole. Otsikut ei tohi puudutada ega pühkida.

Patsientidele tuleb ka selgitada, et vale kasutamise korral võib silmalahus kontamineeruda bakteritega, mis põhjustavad silmapõletikke. Saastunud lahuste kasutamine võib põhjustada silma tõsist kahjustust ning sellele järgnevat nägemise kaotust.

Nahale sattunud lahus tuleb ära pühkida, et vältida võimalikku silmalaua naha tumenemist.

Kasutades nasolakrimaalset oklusiooni või silmalaugude sulgemist kaheks minutiks, väheneb süsteemse imendumine. See võib vähendada süsteemseid kõrvaltoimeid ning suurendada paikset toimet.

Kui kasutatakse mitut paikset silmaravimit, tuleb neid manustada vähemalt viieminutilise vahega.

Kontaktläätsed tuleb enne silmatilkade manustamist eemaldada ning need võib tagasi asetada 15 minuti möödudes.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Reaktiivne hingamisteede haigus, sh bronhiaalastma või selle varasem põdemine, raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus.

Siinusbradükardia, siinussõlme nõrkuse sündroom, sh sinoatriaalne blokaad, teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad (kui puudub kardiosstimulaator). Väljendunud südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Süsteemsed toimed

Sarnaselt teistele paiksetele manustatavatele silmaravimitele imenduvad ka tafluprost ja timolool süsteemselt. Timolooli beeta-adrenergilise toime tõttu võivad tekkida süsteemsetele beetaadrenoblokaatoritele sarnased kardiovaskulaarsed, pulmonaarsed ja muud kõrvaltoimed. Paiksete silmaravimite manustamise järel tekkivate süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus on väiksem kui ravimi süsteemsel manustamisel. Soovitusi süsteemse imendumise vähendamiseks vt lõik 4.2.

Südame häired

Kardiovaskulaarsete haiguste (nt koronaartõbi, Prinzmetali stenokardia ja südamepuudulikkus) ja hüpotensiooniga patsientidel tuleb beetablokaatoritega ravi vajadust äärmiselt hoolikalt kaaluda ning vajadusel kasutada teisi toimeaineid. Kardiovaskulaarsete haigustega patsiente tuleb jälgida haiguse süvenemise nähtude ning kõrvaltoimete suhtes.

Kuna ravimil on negatiivne mõju ülejuhteajale, tuleb kolmanda astme südameblokaadiga patsientidele manustada beetablokaatoreid ettevaatusega.

Vaskulaarsed häired

Raske perifeerse vereringehäire/-haigusega (nt Raynaud' tõve või sündroomi rasked vormid) patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Hingamisteede häired

Mõnede oftalmiliste beetablokaatoritega seoses on teatatud hingamisteede reaktsioonidest, sh astmahaigetel patsientidel bronhospasmi tõttu tekkinud surmajuhtudest. Kerge/keskmise kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel tuleb Taptiqom sine't kasutada ettevaatusega ning ainult juhul, kui kasu ületab võimalikud riskid.

Hüpopglükeemia/diabeet

Beetablokaatoreid tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on spontaanne hüpopglükeemia või labiilne diabeet, sest beetablokaatorid võivad ägeda hüpopglükeemia nähte ja sümptomeid varjata.

Beetablokaatorid võivad varjata ka hüpertüreooosi nähtusid. Järsk ravi katkestamine beetablokaatoriga võib sümptomeid süvendada.

Sarvkesta haigused

Oftalmilised beetablokaatorid võivad tekitada silmade kuivust. Sarvkesta haigustega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Teised beetablokaatorid

Silmasisest rõhku alandav toime või süsteemsete beetablokaatorite teised toimed võivad tugevneda, kui timolooli (Taptiqom sine üks koostisosa) manustatakse patsientidele, kes juba kasutavad süsteemset beetablokaatorit. Nende patsientide puhul tuleb ravimi toimet hoolikalt jälgida. Kahe paikse beeta-adrenoblokaatori samaaegset kasutamist ei soovitata.

Suletudnurga glaukoom

Suletudnurga glaukoomiga patsientidel on ravi otsene eesmärk nurga taasavamine. Selleks on vaja pupilli ahendada miootikumiga. Timoloolil on vähene mõju pupillile või see toime puudub. Kui timolooli kasutatakse kõrgeenenud silmasisese rõhu alandamiseks suletudnurga glaukoomi korral, tuleb lisaks kasutada ka miootikumi.

Anafülaktilised reaktsioonid

Beetablokaatorite kasutamisel võib varasema atoopia või mõne allergeeni suhtes raske anafülaktilise reaktsiooniga patsient reageerida ägedamalt sarnase allergeeniga kokkupuutele ning tavalised adrenaliini annused nende anafülaktiliste reaktsioonide raviks ei pruugi olla piisavad.

Soonkesta irdumine

On teatatud soonkesta irdumisest seoses trabekulektoomia järgselt vesivedeliku produktsiooni pärssivate ravimite (nt timolool, atsetasoolamiid) kasutamist.

Kirurgiline anesteesia

Beetablokeeriva toimega silmaravimid võivad blokeerida süsteemsete beetaagonistide (nt adrenaliin) toimet. Anestesioloog peab olema teadlik, kui patsient kasutab timolooli.

Enne ravi alustamist tuleb patsienti teavitada võimalikust ripsmete kasvust, silmalaua tumenemisest ning iirise pigmentatsiooni suurenemisest, mis võivad olla seotud tafluprosti raviga. Osa neist muutustest võivad olla püsivad ning võivad ainult ühe silma ravimisel põhjustada silmade erinevust.

Iirise pigmentatsioon tekib aeglaselt ning see ei pruugi olla märgatav enne mõne kuu möödumist. Silmavärvi muutust on eelkõige täheldatud segavärvi iiriste puhul (nt sinakaspruun, hallikaspruun,

kollakaspruun ja rohekaspruun). Kui ravitakse ühte silma, kaasneb silmade eluaegse heterokroomia risk.

Piirkondades, kus tafluprosti lahust puutub korduvalt kokku nahapinnaga, võivad hakata kasvama karvad.

Neovaskulaarse, avatudnurga, suletudnurga ja kongenitaalse glaukoomi osas kogemus tafluprostiga puudub. Afaakiaga ning pigmentaarse või pseudoeksfoliativse glaukoomiga patsientidel on kogemus tafluprostiga piiratud.

Tafluprosti kasutamisel afaakiaga, pseudoafaakiaga (lääse tagakapsli või eeskambri läätse rebendi) või teadaolevate tsüstoidse maakula turse või iriidi/uveiidi riskifaktoritega patsientide puhul on vajalik ettevaatus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Kui oftalmilist beetablokaatori lahust kasutatakse koos suukaudsete kaltsiumikanali blokaatorite, beeta-adrenoblokaatorite, antiarütmikumide (sh amiodaroon), digitaalsete glükosiidide, parasümpatomimeetikumide, guanetidiiniga, võib tekkida toimete summeerumise oht, mis põhjustab hüpotensiooni ja/või märkimisväärset bradükardiat.

Suukaudsed beeta-adrenoblokaatorid võivad suurendada "tagasilöögi" hüpertensiooni, mis võib tekkida klonidiini ärajätmisel.

CYP2D6 inhibiitorite (nt kinidiin, fluoksetiin, paroksetiin) ja timolooli kooskasutamisel on teatatud süsteemse beetablokaadi tugevnemisest (nt südame löögisageduse aeglustumine, depressioon). Aeg-ajalt on teatatud oftalmiliste beetablokaatorite ja adrenaliini (epinefriini) samaaegsel kasutamisel tekkinud müdriaasist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Taptiqom sine kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal Taptiqom sine'ga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Taptiqom sine't ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on vältimatu (kui muud ravivõimalused puuduvad).

Tafluprost

Tafluprost'i kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Tafluprost võib põhjustada kahjulikku farmakoloogilist toimet rasedusele ja/või lootele/vastsündinule. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Timolool

Timolooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Timolooli ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on vältimatu. Süsteemse imendumise vähendamist on käsitletud lõigus 4.2.

Epidemioloogilistest uuringud ei ole näidanud väärenguid põhjustavaid toimeid, kuid on osutanud üsasisese kasvu aeglustumise riskile, kui beetablokaatoreid on manustatud suu kaudu. Peale selle on vastsündinul täheldatud beeta-blokeerivaid toimeid (nt bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne distress ja hüpoglükeemia), kui beetablokaatoreid on manustatud kuni sünnituseni. Kui Taptiqom sine't on manustatud kuni sünnituseni, tuleb vastsündinut esimestel elupäevadel hoolikalt jälgida.

Imetamine

Beetablokaatorid erituvad rinnapiima. Timolool silmatilkade terapeutiliste annuste puhul ei ole siiski tõenäoline, et rinnapiima eritub piisav kogus ravimit, mis põhjustaks imikul beetablokaatorite kliinilisi sümptomeid. Süsteemse imendumise vähendamist on käsitletud lõigus 4.2.

Ei ole teada, kas tafluprost ja/või tema metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Olemasolevad toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et tafluprost ja/või tema metaboliidid erituvad rinnapiima (vt lõik 5.3) Tafluprost silmatilkade terapeutiliste annuste puhul ei ole siiski tõenäoline, et rinnapiima eritub piisav kogus ravimit, mis põhjustaks imikul beetablokaatorite kliinilisi sümptome. Ettevaatusena ei soovitata last rinnapiimaga toita, kui on vajalik ravi Taptiqom sine'ga.

Fertiilsus

Taptiqom sine toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Taptiqom sine mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuritud. Kui silmatilkade manustamise järel tekib kõrvaltoimeid, näiteks mööduv hägune nägemine, ei tohi patsient sõidukit juhtida ega masinatega töötada enne, kui enesetunne paraneb ja nägemine on selge.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliiniliste uuringute raames on Taptiqom'iga (üheannuselises konteineris) ravitud üle 484 patsiendi. Kõige sagedamini on ravimiga seotud kõrvaltoimena teatatud sidekesta/silma hüperemiast. Seda tekkis ligikaudu 7%-l Euroopa kliinilistes uuringutes osalenud patsientidest. Enamjaolt olid need kerged ning 1,2%-l seotud ravi katkestamisega.

Taptiqom'i (üheannuselises konteineris) kliiniliste uuringutega seoses teatatud kõrvaltoimed olid samad mis toimeainete tafluprosti või timolooli kohta varem juba kirjeldatud. Ainult Taptiqom'i (üheannuselises konteineris) seotud uusi kõrvaltoimeid kliinilistes uuringutes ei täheldatud. Enamus kõrvaltoimeid olid okulaarsed ning kerge kuni keskmise raskusega ning ükski nendest polnud tõsine.

Sarnaselt teistele paikset manustatavatele silmaravimitele imenduvad ka tafluprost ja timolool süsteemselt. See võib põhjustada samasuguseid soovimatuid toimeid, nagu on teada süsteemsete beetablokaatorite puhul. Paiksete silmaravimite manustamise järel tekkivate süsteemsete kõrvaltoimete sagedus on väiksem kui ravimi süsteemsel manustamisel. Loetletud kõrvaltoimete hulka kuuluvad reaktsioonid, mida on kirjeldatud oftalmiliste beetablokaatorite rühma kuuluvate ravimite korral.

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud Taptiqom'i (üheannuselises konteineris) kliinilistes uuringutes (igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras).

Võimalike kõrvaltoimete esinemissagedus on toodud järgmise määratluse järgi:

Väga sage	$\geq 1/10$
Sage	$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt	$\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harv	$\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$
Väga harv	$< 1/10\ 000$
Teadmata	Esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Taptiqom sine (tafluprosti/timolooli kombinatsioon)

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Peavalu.

Silma kahjustused	Sage	Konjunktiivi/okulaarne hüperemia, silmade sügelus, silmavalu, ripsmete muutused (pikenemine, tihenemine, arvu suurenemine), silmalau värvi muutus, silmaärritus, silmas võõrkeha tunne, hägune nägemine, valguskartus.
	Aeg-ajalt	Häiriv tunne silmas, silmade kuivus, ebamugavus silmas, konjunktiviit, silmalau erüteem, silmaallergia, silmalau turse, punktjas pindmine keratiit, pisaravoolu suurenemine, eeskambri põletik, astenopia, blefariit.

Allpool on loetletud lisaks kõrvaltoimed, mida on esinenud mõlema toimeaine (tafluprost või timolool) puhul eraldi ja mis võivad tekkida ka Taptiqom sine kasutamisel:

Tafluprost

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Silma kahjustused	Nägemisteravuse langus, suurenenud iirise pigmentatsioon, lauäärte pigmentatsioon, konjunktiivi turse, sekreedi eritus silmast, eeskambri rakud, eeskambri hägusus, allergiline konjunktiviit, konjunktiivi pigmentatsioon, folliikulid konjunktiiivil, silmalau vao süvenemine, iriit/uveit, makulaarne turse/tsüstoidne makulaarne turse.
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Silmalau hüpertriichoos.
Respiratoorsed häired	Astma ägenemine, düspnoe.

Timolool

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Immuunsüsteemi häired	Allergiliste reaktsioonide nähud, sh angioödeem, urtikaaria, lokaalne ja generaliseerunud lööve, anafülaksia, sügelus.
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpopglükeemia.
Psühhiaatrilised häired	Depressioon, unetus, õudusunenäod, mälukaotus, närvilisus, hallutsinatsioonid.
Närvisüsteemi häired	Pearinglus, süngoop, paresteesia, <i>myasthenia gravis</i> 'e nähtude ja sümptomide süvenemine, ajuveresoonekonna äge haigus, ajuisheemia.
Silma kahjustused	Keratiit, sarvkesta tundlikkuse langus, nägemishäired, sh refraktiivsed muutused (osadel juhtudel seoses miootilise ravi äräjätamisega), ptoos, kahelinägemine, soonkesta irdumine trabekulektoomia järgselt (vt lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel), pisaravool, sarvkesta erosioonid.

Kõrva ja labürindi kahjustused	Tinnitus.
Südame häired	Bradükardia, valu rinnus, südamepekslemine, tursed, arütmia, südame paispuudulikkus, südameseiskus, südameblokaad, atrioventrikulaarne blokaad, südamepuudulikkus.
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon, lonkamine, Raynaud' sündroom, külmad käed ja jalad.
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe, bronhospasm (eelkõige patsientidel, kellel on bronhospastiline haigus), hingamispuudulikkus, kõha.
Seedetrakti häired	Iiveldus, düspepsia, kõhulahtisus, suukuivus, maitsetundlikkuse häired, kõhuvalu, oksendamine.
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia, psoriasiformne lööve või psoriaasi ägenemine, nahalööve.
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Süsteemne erütematoosne luupus, lihasevalud, artropaatia.
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<i>Peyronie</i> tõbi, libiido langus, seksuaalelu häired.
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia/väsimus, janu.

Väga harva on mõnedel tugevalt kahjustatud sarvkestaga patsientidel kirjeldatud sarvkesta kaltsifikatsiooni seoses fosfaate sisaldavate silmatilkade kasutamisega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Paiksel manustamisel ei ole tafluprosti üleannustamine ega toksilisus tõenäoline.

Teatatud on timolooli tahtmatust üleannustamisest, mille tagajärjel on tekkinud süsteemsetele beetaadrenoblokaatoritele sarnased toimed, nagu pearinglus, peavalu, õhupuudus, bradükardia, bronhospasm ja südameseiskus (vt ka lõik 4.8).

Täpsem informatsioon üleannustamise korral on ravi sümptomaatiline ja toetav. Timolool ei ole kergesti dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: glaukoomivastased preparaadid ja miotikumid, beetablokaatorid, ATC-kood: S01ED51

Toimemehhanism

Taptiqom sine on kahe toimeaine, tafluprosti ja timolooli, fikseeritud kombinatsioon. Mõlemad toimeained langetavad teineteist täiendades silmasisest rõhku ning nende koostoimel on silmasisese rõhu langus suurem kui neid eraldi kasutades.

Tafluprost on prostaglandiin F_{2α} fluoritud analoog. Tafluprosti bioaktiivne metaboliit tafluprosthape on tugeva toimega ja selektiivne inimese prostanoid FP retseptori agonist. Ahvidel tehtud farmakodünaamilised uuringud näitavad, et tafluprost vähendab silmasisest rõhku, suurendades veeskleraalse silma vesivedeliku väljavoolu.

Timooloolmaleaat on mitteselektiivne beetaadrenoretseptori blokaator. Täpselt ei ole teada, kuidas timooloolmaleaat vähendab silmasisest rõhku, kuid fluorestsüüningud ja tonograafia uuringud viitavad, et peamine toime võib olla seotud vähenenud vesivedeliku tekkega. Mõnedes uuringutes on täheldatud aga ka vähest väljavoolu suurenemist.

Kliiniline efektiivsus

Kuuekuulises uuringus (n = 400) avatudnurga glaukoomi või silma hüpertensiooniga patsientidel, kelle keskmine silmarõhk ravimata kujul oli 24...26 mmHg, oli Taptiqom'i (üheannuselises konteineris) silmasisest rõhku langetav toime (manustatuna üks kord ööpäevas hommikuti) võrreldav 0,0015% tafluprosti (üks kord ööpäevas hommikuti) ja 0,5% timolooli (kaks korda ööpäevas) manustamisega. Taptiqom'i toime oli samaväärne samaaegselt kasutatud 0,0015% tafluprosti ja 0,5% timolooliga igas ajapunktis ning vastab üldiselt kasutatavale samaväärsuse varule 1,5 mmHg. Keskmine ööpäevane silmasisese rõhu langus algnäitaja suhtes oli mõlemas uuringurühmas 8 mmHg esimeses lõpp-punktis, kui oli möödunud 6 kuud (erinevates ajapunktides päeva jooksul tehtud uuringuviitidel mõlemas uuringurühmas langus vahemikus 7... 9 mmHg).

Teises kuuekuulises (n = 564) uuringus võrreldi Taptiqom'i (üheannuselises konteineris) vastavate monoterapiatega patsientidel, kellel oli avatudnurga glaukoom või silma hüpertensioon ning keskmine ravimata silmasisene rõhk vahemikus 26...27 mmHg. 0,0015% tafluprostiga (ravi ajal silmasisene rõhk 20 mmHg või enam) või 0,5% timolooliga (ravi ajal silmasisene rõhk 22 mmHg või enam) ebapiisavalt ravitud patsiendid randomiseeriti saama ravi Taptiqom'iga või jätkama sama monoterapiaga. Taptiqom'i rühma keskmine ööpäevane silmasisese rõhu langus oli statistiliselt parem kui tafluprosti rühmas üks kord ööpäevas hommikuti manustamisel või timolooli manustamisel kaks korda ööpäevas, mida hinnati 6. nädala, 3. kuu (primaarne efektiivsuse tulemusnäitaja) ja 6. kuu visiitidel. Keskmine silmasisese rõhu ööpäevane langus võrreldes algnäitajaga oli Taptiqom'i puhul 3. kuul 9 mmHg ning mõlema monoterapiaga puhul võrdluseks 7 mmHg. Päeva erinevatel ajahetkedel tehtud visiitide ajal vähenes silmasisene rõhk Taptiqom'iga vahemikus 8...9 mmHg tafluprosti monoterapiaga võrdlusrühmas ning 7...9 mmHg timolooli monoterapiaga võrdlusrühmas.

Nendes kahes keskses uuringus (n = 168) Taptiqom'i saanud kõrge silmasisese rõhu algnäitajaga 26 mmHg (keskmine ööpäevane) või enam patsientide kohta kogutud kombineeritud andmed näitasid, et päeva erinevatel ajahetkedel oli primaarses lõpp-punktis (3 või 6 kuud) keskmine ööpäevane silmasisese rõhu langus 10 mmHg, varieerudes vahemikus 9...12 mmHg.

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Taptiqom'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tafluprosthape ja timolooli plasmakontsentratsioone on uuritud tervetel vabatahtlikel pärast Taptiqom'i (üks kord ööpäevas), 0,0015% tafluprosti (üks kord ööpäevas) ja 0,5% timolooli (kaks korda ööpäevas) ühekordset ja korduvat silma manustamist kaheksa päeva jooksul. Tafluprosthape maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutati 10 minutit pärast manustamist ning see langes alla

tuvastamise piiri (10 pg/ml) 30 minutit pärast Taptiqom'i manustamist. Tafluprosthappe kuhjus ebaolulisel määral ning tafluprosthappe keskmine AUC_{0-last} (monoteraapia: $4,45 \pm 2,57$ pg·h/ml; Taptiqom: $3,60 \pm 3,70$ pg·h/ml) ja keskmine C_{max} (monoteraapia: $23,9 \pm 11,8$ pg/ml; Taptiqom: $18,7 \pm 11,9$ pg/ml) olid mõlemad Taptiqom'i puhul pisut madalamad, kui võrrelda tafluprosti monoteraapiaga 8. päeval. Timolooli maksimaalse plasmakontsentratsiooni mediaansed T_{max} -väärtused olid Taptiqom'i manustamisel 1. ja 8. päeval vastavalt 15 ja 37,5 minutit. 8. päeva timolooli keskmine AUC_{0-last} (monoteraapia: 5750 ± 2440 pg·h/ml; Taptiqom: 4560 ± 2980 pg·h/ml) ja keskmine C_{max} (monoteraapia: 1100 ± 550 pg/ml; Taptiqom: 840 ± 520 pg/ml) olid mõlemad mõnevõrra väiksemad Taptiqom'i puhul, kui võrrelda timolooli monoteraapiaga. Timolooli madalam tase plasmas Taptiqom'i kasutamisel tundub olevat põhjustatud timolooli kaks korda ööpäevas manustamisest monoravi korral Taptiqom'i üks kord ööpäevas manustamise vastu.

Tafluprost ja timolool imenduvad läbi sarvkesta. Taptiqom'i manustamisel oli küülikutel tafluprosti imendumine läbi sarvkesta sarnane tafluprosti imendumisele monopreparaadist, kui seda manustati ühe korra. Timolooli imendumine läbi sarvkesta oli Taptiqom'i manustamisel pisut väiksem kui timolooli monopreparaadi kasutamisel. Tafluprosthappe puhul oli AUC_{4h} pärast Taptiqom'i manustamist $7,5$ ng·h/ml ja tafluprosti monoteraapia manustamisel $7,7$ ng·h/ml. Timolooli puhul oli AUC_{4h} pärast Taptiqom'i manustamist 585 ng·h/ml ja pärast timolooli monopreparaadi manustamist 737 ng·h/ml. Tafluprosthappe T_{max} oli 60 minutit nii Taptiqom'i kui ka tafluprosti monoteraapia puhul, timolooli T_{max} oli Taptiqom'i puhul 60 min ja timolooli monopreparaadi puhul 30 min.

Jaotumine

Tafluprost

Ahvidel ei ilmnenud radioaktiivselt märgistatud tafluprosti spetsiifilist jaotumist iirise-ripskehas ega soonkestal (sh reetina pigment-epiteelis), mis viitab vähesele afiinsusele melaniini pigmendi suhtes. Kogu keha autoradiograafilistes uuringutes rottidega oli suurim radioaktiivsuse kontsentratsioon sarvkestas, vähem silmalaugudes, skleeras ja iirisel. Väljaspool silma jaotus radioaktiivsus pisaraaparaati, suulakke, söögitorru ja seedetrakti, neerudesse, maksa, sapipõide ja kusepõide. Tafluprosthappe seondumine inimese seerumi albumiinile *in vitro* oli tafluprosthappe annuse 500 ng/ml puhul 99%.

Timolool

Maksimaalne timolooliga seotud radioaktiivsuse tase vesivedelikus saavutati 30 minutit pärast 3H -radioaktiivselt märgistatud timolooli ühekordset manustamist (0,5% lahus: 20 µl/silm) küüliku mõlemasse silma. Timolool eritub vesivedelikust kiiremini kui pigmenteeritud iirisest ja ripskehas.

Biotransformatsioon

Tafluprost

Peamine tafluprosti metaboolne rada inimesel, mida on testitud *in vitro*, on hüdrolüüs farmakoloogiliselt aktiivseks metaboliidiks tafluprosthappeks, mis metaboliseeritakse edasi glükuronidatsiooni või beeta-oksüdatsiooni teel. Farmakoloogiliselt inaktiivsed beeta-oksüdatsiooni produktid 1,2-dinoor ja 1,2,3,4-tetranoor-tafluprosthapped võidakse metaboliseerida glükuronidatsiooni või hüdrolüüsi teel. Tsütokroom P450 (CYP) ensüümsüsteem ei osale tafluprosthappe metabolismis. Küüliku sarvkesta ja puhastatud ensüümide uuringus küülikutel oli peamine tafluprosthappe esterhüdrolüüsis osalev esteraas karboksüülesteraa. Hüdrolüüsis osales ka butüülkoliini esteraas, kuid mitte atsetüülkoliini esteraas.

Timolool

Timolool metaboliseeritakse maksas peamiselt CYP2D6 ensüümi vahendusel inaktiivseteks metaboliitideks, mida eritatakse peamiselt neerude kaudu.

Eritumine

Tafluprost

³H-tafluprosti (0,005% oftalmiline lahus; 5 mikrolitrit silma kohta) manustamisel rottidele 21 päeva jooksul üks kord ööpäevas mõlemasse silma eritus eritistega ligikaudu 87% kogu radioaktiivsest annusest. Uriinis oli koguannuse osakaal ligikaudu 27...38% ning ligikaudu 44...58% annusest eritus väljaheitega.

Timolool

Eliminatsiooni poolväärtusaeg inimese plasmas on ligikaudu 4 tundi. Suukaudselt manustatud timolool metaboliseeritakse ulatuslikult maksas ning metaboliidid erituvad uriiniga (lisaks 20% muutumatul kujul timoloolile).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Taptiqom sine

Korduvtoksilisuse ja okulaarse farmakokineetika mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Eraldi komponentide okulaarse ja süsteemse ohutuse profiil on hästi kindlaks tehtud.

Tafluproost

Farmakoloogilise ohutuse, süsteemse korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Samaselt teistele PGF₂ agonistidele tekitas tafluprosti korduv paikne silma manustamine ahvidel pöörduvat iirise pigmentatsiooni ning pöörduvat silmaava suurenemist.

Tafluprosthappe annused, mis olid vastavalt 4 kuni 40 korda suuremad tafluprosthappe maksimaalsetest plasmakontsentratsioonidest inimesel, suurendasid vastavalt rottide ja küülikute emakakontraktsioone *in vitro*. Inimese emaka preparaatides ei ole tafluprosti uterotoonset toimet uuritud.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringuid tehti rottidel ja küülikutel intravenoosse manustamisega. Rottidel ei täheldatud mõju fertiilsusele ega varajasele embrüonaalsele arengule, kui plasmakontsentratsioon oli 12 000 korda suurem kui maksimaalne kliiniline tase, mis põhines C_{max}-il, või oli 2200 korda suurem AUC alusel.

Tavapärasel embrüo-loote arengu uuringutel põhjustas tafluproost loote kehakaalu langust ning implantatsioonijärgsete kaotuste sagenemist. Tafluproost suurendas skeleti väärengute sagedust rottidel ning samuti kolju, pea- ja seljaaju väärengute teket küülikutel. Küülikute uuringus olid tafluprosti ja selle metaboliitide sisaldus plasmas alla määratava taseme.

Pre- ja postnataalse arengu uuringutes rottidel suurenes vastsündinute suremus, vähenes järglaste kehakaal ja hilines väliskõrva lahtivoltumine, kui kasutati tafluprosti annuseid, mis olid rohkem kui 20 korda suuremad kui kliiniline annus.

Katsetused rottidel radioaktiivselt märgistatud tafluprostiga näitasid, et ligikaudu 0,1% paikset silma manustatavast annusest eritus rinnapiima. Aktiivse toimeaine (tafluprosthape) poolväärtusaeg plasmas on väga lühike (inimestel ei ole määratav 30 minutit pärast manustamist), enamuse radioaktiivsusest andsid tõenäoliselt metaboliidid, millel on väike või puuduv farmakoloogiline aktiivsus. Tafluprosti ja looduslike prostaglandiinide metabolismile tuginedes on oodatav suukaudne biosaadavus väga madal.

Timolool

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsoonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glütserool

Dinaatriumvesinikfosfaatdodekahüdraat
Dinaatriumedetaat
Polüsorbaat 80
Vesinikkloriidhape ja/või naatriumhüdroksiid pH kohandamiseks
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat
Kõlblikkusaeg pärast pudeli esmakordset avamist on 3 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast pudeli esmakordset avamist:
Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.
Hoida pudel originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Madala tihedusega polüetüleenist (LDPE) pudel, millel on valge pigistatav silma annustaja (polüetüleen, polüpropüleen, tsükliiline olefiinkopolümeer (COC)) ning on kaetud sinise polüetüleenkorgiga, mis sisaldab rikkumisvastast süsteemi.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: karp sisaldab üks või kolm 3 ml pudelit (millest igauks on mõeldud 1-kuuliseks kasutamisperioodiks), üks 5 ml pudel (2 kuuks) või üks 7 ml pudel (3 kuuks).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBER

1010220

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.09.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2022