

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Absatz 1 SGB V

Vom 12. Februar 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Anlage	6

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Januar 2019 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol, Gruppe 1“ in Stufe 3 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird folgende Festbetragsgruppe „Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol, Gruppe 1“ in Stufe 3 wie folgt gefasst:

„Stufe:	3		
Wirkstoff:	Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol		
Festbetragsgruppe Nr.:	1		
Status:	verschreibungspflichtig		
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen	
	Bimatoprost + Timolol Timolol hydrogenmaleat	0,3	5
	Latanoprost + Timolol Timolol hydrogenmaleat	0,05	5
	Tafluprost + Timolol Timolol hydrogenmaleat	0,015	5
	Travoprost + Timolol Timolol hydrogenmaleat	0,04	5
Gruppenbeschreibung:	Ophthalmika		
Darreichungsformen:	Augentropfen, Augentropfen (Lösung)		

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol, Gruppe 1“ in Stufe 3 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung eines neuen Wirkstoffs „Tafluprost + Timolol“

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe weiterhin als therapeutisch vergleichbar. Das gemeinsame Anwendungsgebiet, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt, ist die Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Patienten, die mit topischen Betablockern oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend eingestellt sind.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 5 Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses beschriebenen Methodik bestimmt.

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2019 über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12.02.2019	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX und X

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Absatz 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Absatz 2 SGB V

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet.

Organisation	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 12. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Arzneimittel-Daten

Eingruppierung einer neuen Wirkstoffkombination

Stufe: 3

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol Gruppe: 1 <u>Wirkstoff</u> Tafluprost + Timolol	Augentropfen	0,015 mg + 5 mg = 2 wvg (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	9	TAPTIQOM	Santen

Festbetragsgruppe:

**Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit
Timolol**

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung

verschreibungspflichtig

Ophthalmika

Augentropfen, Augentropfen (Lösung) *

Wirkstoff

Vergleichsgröße

Bimatoprost + Timolol
Timolol hydrogenmaleat

0,3 5

Latanoprost + Timolol
Timolol hydrogenmaleat

0,05 5

Tafluprost + Timolol (neu)
Timolol hydrogenmaleat

0,015 5

Travoprost + Timolol
Timolol hydrogenmaleat

0,04 5

Wirkstoff

Tafluprost + Timolol

Präparat

TAPTIQOM

Hersteller

Santen

Darreichungsform

Augentropfen

Einzelwirkstärken

0,015 mg + 5 mg = 2 wvg

Packungsgröße

9

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index>.

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken der Kombinationspartner

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol

Gruppe 1

Wirkstoffe /-basen Wirk 1 + Wirk 2	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Wirkstärken	
			Wirk 1	Wirk 2
Tafluprost 0,015 mg + Timolol 5 mg (neu)	0,0	1	0,015	5,00

Tabelle: Ermittlung der Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol

Gruppe 1

Wirkstoffe	Summe der gewichteten Wirkstärken		Summe der Gewichtungswerte	Vergleichsgröße (VG)= Summe der gewichteten Wirkstärken / Summe der Gewichtungswerte	
	Σ Wirk 1	Σ Wirk 2		VG 1	VG 2
Wirk 1 + Wirk 2					
Tafluprost + Timolol (neu)	0,015	5,00	1	0,015	5,00

Festbetragsstufe 3

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol

Gruppe 1

Wirkstoffe	Vergleichsgrößen	
Bimatoprost + Timolol Timolol hydrogenmaleat	0,3	5
Latanoprost + Timolol Timolol hydrogenmaleat	0,05	5
Tafluprost + Timolol (neu) Timolol hydrogenmaleat	0,015	5
Travoprost + Timolol Timolol hydrogenmaleat	0,04	5

Gruppenbeschreibung: verschreibungspflichtig
Ophthalmika
Augentropfen, Augentropfen (Lösung) *

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol

Gruppe 1

Wirkstoffkombinationen	VG 1	VG 2	WVG
Tafluprost 0,015 mg + Timolol 5 mg (neu)	0,015	5	2

VG 1 = Vergleichsgröße des Wirkstoffes 1

VG 2 = Vergleichsgröße des Wirkstoffes 2

WVG = Wirkstärkenvergleichsgröße für jede einzelne Fertigarzneimittelpackung

$$WVG = \sum_i \frac{W_i}{VG_i}$$

W_i = Einzelwirkstärke des i-ten Wirkstoffes der Wirkstoffkombination

VG_i = Vergleichsgröße für den i-ten Wirkstoff der jeweiligen Wirkstoffkombination

Tabelle: Darstellung der Applikationsfrequenzen**Festbetragsgruppe:****Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol****Gruppe 1****gemeinsames Anwendungsgebiet:**

Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Patienten, die mit topischen Betablockern oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend eingestellt sind

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparate im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfrequenz (Fachinformation)
Bimatoprost + Timolol	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Patienten, die mit topischen Betablockern oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend eingestellt sind	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1
Latanoprost + Timolol	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Patienten, die mit topischen Betablockern oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend eingestellt sind	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1
Tafluprost + Timolol (neu)	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Patienten, die mit topischen Betablockern oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend eingestellt sind	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1
Travoprost + Timolol	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Patienten, die mit topischen Betablockern oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend eingestellt sind	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1

Tabelle: Anwendungsgebiete**Festbetragsgruppe:****Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol****Gruppe 1****gemeinsames Anwendungsgebiet:**

Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Patienten, die mit topischen Betablockern oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend eingestellt sind

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparate im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff	Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Patienten, die mit topischen Betablockern oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend eingestellt sind
Bimatoprost + Timolol	x
Latanoprost + Timolol	x
Tafluprost + Timolol (neu)	x
Travoprost + Timolol	x

Festbetragslinien, Festsetzung zum 01.01.2017**Stand 01.01.2019****Kombinationen von Prostaglandin-Analoga mit Timolol****Gruppe: 1****Stufe 3**

verschreibungspflichtig

Ophthalmika

Augentropfen, Augentropfen (Lösung)

Einzelwirkstoff**Kürzel****Vergleichsgröße**Bimatoprost + Timolol
Timolol hydrogenmaleat

BITI

0,3

5

Latanoprost + Timolol
Timolol hydrogenmaleat

LATI

0,05

5

Travoprost + Timolol
Timolol hydrogenmaleat

TRTI

0,04

5

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
2	2,5	28,39	
2	3	30,99	
2	6	44,92	
2	7,5	51,22	
2	9	57,22	
2	12	68,56	
2	15	79,24	
2	18	89,42	
2	36	144,07	

*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.08.2013 geltenden Fassung

PZN	Artikelname	Anbietername	Darreichungsform	Menge	NG	APU / HAP	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
15319440	TAPTIQOM 15 µg/ml + 5 mg/ml Augentr.i.Einzeldosisb	Santen	ABDA-DB Einzeldosispipetten	30X0,3	N1	18,00	19,27	33,75	,-,-
1 Artikel insgesamt									

TAPTIQOM 15 µg/ml + 5 mg/ml Augentr.i.Einzeldosisb	30X0,3 ml	SANTE	Tabx-EK:	19,27
P 15 319 440 Arzneimittel, Verschr.pflicht		im Handel	Tabx-VK:	33,75

Pharmazie – Inhaltsstoffe

1 Pipette (0,3 ml Lsg.) enthält:

-  Tafluprost 4,5 µg
-  Timolol hydrogenmaleat 2,05 mg
-  entspricht: Timolol 1,5 mg
-  Glycerol
-  Dinatriumhydrogenphosphat-12-Wasser
-  Dinatrium edetat-2-Wasser
-  Polysorbat 80
-  Salzsäure zur pH-Wert-Einstellung
-  Natronlauge zur pH-Wert-Einstellung
-  Wasser für Injektionszwecke

Bearbeitungsstand: 04.12.2018

TAPTIQOM 15 µg/ml + 5 mg/ml Augentr.i.Einzeldosisb	30X0,3 ml	SANTE	Taxe-EK:	19,27
P 15 319 440 Arzneimittel, Verschr.pflicht		im Handel	Taxe-VK:	33,75

Anbieter	
Basisdaten	
Anbiaternummer	1135
Name	Santen GmbH
Kurzbezeichnung (LF)	SANTE
Listen-/Etikettenbez (LF)	Santen
Hauptadresse	
Straße:	Erika-Mann-Str. 21
Ort:	80636 München
Land:	Deutschland (D)
Weitere Adressen	
Postfach:	Postfach 201827 80018 München
Land:	Deutschland (D)
Telefon	0 89/ 84 80 78-0
Telefon	0 89/ 84 80 78-58
Telefax	0 89/ 84 80 78-60
E-Mail	mail@santen.de
Internet	www.santen.de
Distribution	
Auftragsannahme: Movianto Deutschland GmbH:	
Straße:	In der Vogelsbach 1
Ort:	66540 Neunkirchen/ Saarland
Land:	Deutschland (D)
Telefax	0 68 21/ 50 16-5 21
Sonstige	
Produktion - für BIOLAN: Penta Arzneimittel GmbH:	
Straße:	Hohenburger Str. 19
Ort:	92289 Ursensollen
Land:	Deutschland (D)
Produktion - für OFTAQUIX: Santen OY:	
Straße:	Niittyhaankatu 20
Ort:	33721 Tampere
Land:	Finnland (FIN)
Postfach:	Postfach 33 33721 Tampere
Land:	Finnland (FIN)

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Taptiqom 15 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen im Einzeldosisbehältnis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält: 15 Mikrogramm Tafluprost und 5 mg Timolol (als Maleat).

1 Einzeldosisbehältnis (0,3 ml) Augentropfen enthält 4,5 Mikrogramm Tafluprost und 1,5 mg Timolol.

1 Tropfen (etwa 30 Mikroliter) enthält ca. 0,45 Mikrogramm Tafluprost und 0,15 mg Timolol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen im Einzeldosisbehältnis (Augentropfen)

Eine klare, farblose Lösung mit einem pH-Wert von 6,0 bis 6,7 und einer Osmolalität von 290–370 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf eine topische Monotherapie mit Betablockern oder Prostaglandinanaloga nur unzureichend ansprechen und eine Kombinationstherapie benötigen, und die von konservierungsmittelfreien Augentropfen profitieren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist ein Tropfen einmal täglich in den Bindehautsack des/der betroffenen Auges/n.

Wird eine Anwendung vergessen, ist die Therapie mit der nächsten planmäßigen Dosis fortzusetzen. Die Dosis von einem Tropfen täglich in das/die betroffene(n) Auge(n) sollte nicht überschritten werden. Taptiqom ist eine konservierungsmittelfreie sterile Lösung, die in Einzeldosisbehältnissen verpackt ist. Nur zur einmaligen Anwendung, ein Behältnis reicht für die Behandlung beider Augen. Nicht verwendete Lösung ist unmittelbar nach der Anwendung zu entsorgen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Taptiqom bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Taptiqom wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Anwendung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Anwendung bei eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion

Tafluprost und Timolol-Augentropfen wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion nicht untersucht, daher ist Taptiqom bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

Art der Anwendung

Anwendung am Auge

Um das Risiko einer Dunklerfärbung der Haut des Augenlids zu verringern, müssen die Patienten überschüssige Lösung von der Haut abwischen.

Die systemische Resorption wird durch Schließen der Augenlider für 2 Minuten oder durch nasolakrimale Okklusion verringert. Dies kann eine Verringerung der systemischen Nebenwirkungen und eine Steigerung der lokalen Wirkung zur Folge haben.

Wird mehr als ein topisches Augenarzneimittel angewendet, müssen jeweils mindestens 5 Minuten zwischen den einzelnen Anwendungen liegen.

Kontaktlinsen sollten vor dem Einträufeln der Augentropfen entfernt werden und können nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, das Auge oder die umgebenden Strukturen nicht mit dem Behälter zu berühren, da dies zu Verletzungen am Auge führen kann (siehe Gebrauchsanleitung).

Patienten sollten auch darauf hingewiesen werden, dass Augentropfen, die nicht ordnungsgemäß gehandhabt werden, mit Bakterien, die Augenentzündungen verursachen, kontaminiert werden können. Kontaminierte Lösungen können zu ernsthaften Schäden am Auge mit nachfolgendem Verlust des Sehvermögens führen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bronchiale Hyperreagibilität einschließlich bronchialem Asthmas oder dessen Vorgeschichte, schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung.

Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom einschließlich sinuatrialer Block, atrioventrikulärer Block 2. und 3. Grades, der nicht durch einen Herzschrittmacher kontrolliert wird. Manifeste Herzinsuffizienz, kardiogener Schock.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systemische Nebenwirkungen

Wie andere topisch applizierte Ophthalmika werden Tafluprost und Timolol systemisch resorbiert. Aufgrund des enthaltenen Betablockers Timolol können die gleichen kardiovaskulären, pulmonalen und sonstigen Nebenwirkungen wie bei systemischen Betablockern auftreten. Die Häufigkeit des Auftretens von systemischen Nebenwirkungen ist nach der topischen Anwendung am Auge geringer als nach der systemischen Anwendung. Zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.

Herzerkrankungen

Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) und Hypotonie sollte eine Behandlung mit Betarezeptorenblockern kritisch beurteilt und die Behandlung mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sollten genau auf Zeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen und Nebenwirkungen hin beobachtet werden.

Aufgrund ihrer negativen Wirkung auf die Überleitungszeit sollten Betarezeptorenblocker nur mit Vorsicht bei Patienten mit AV-Block ersten Grades angewendet werden.

Gefäßerkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Kreislaufstörungen bzw. -erkrankungen (z. B. schwere Formen der Raynaud-Erkrankung bzw. des Raynaud-Syndroms) müssen mit Vorsicht behandelt werden.

Erkrankungen der Atemwege

Bei Patienten mit Asthma wurden nach der Anwendung von manchen Betarezeptorenblockern am Auge respiratorische Reaktionen, darunter Todesfälle infolge von Bronchospasmen beobachtet. Bei Patienten mit leichter/moderater chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist Taptiqom mit Vorsicht und nur dann anzuwenden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Hypoglykämie/Diabetes

Betarezeptorenblocker sollten bei Patienten, die zu spontaner Hypoglykämie neigen, oder bei Patienten mit labilem Diabetes mit Vorsicht angewendet werden, da sie die Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie verschleiern können.

Betarezeptorenblocker können auch die Anzeichen einer Hyperthyreose verdecken. Ein abruptes Absetzen von Betarezeptorenblockern kann eine Verschlimmerung der Symptome auslösen.

Hornhauterkrankungen

Die Anwendung von Betarezeptorenblockern am Auge kann zur Trockenheit der Augen führen. Patienten mit Hornhauterkrankungen sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Andere Betarezeptorenblocker

Die Augeninnendruck-senkende Wirkung oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Beta-Adrenorezeptoren-Blockade können verstärkt werden, wenn Timolol (ein Wirkstoff in Taptiqom) bei Patienten angewendet wird, die bereits einen systemischen Betarezeptorenblocker erhalten. Die Reaktionen dieser Patienten sollten genau beobachtet werden. Die Anwendung zweier topischer Betarezeptorenblocker wird nicht empfohlen.

Engwinkelglaukom

Bei Patienten mit Engwinkelglaukom besteht das unmittelbare Ziel der Behandlung darin, den Kammerwinkel wieder zu öffnen. Dies erfordert die Verkleinerung der Pupille mit einem Miotikum. Timolol hat wenig oder keine Wirkung auf die Pupille. Wenn Timolol angewendet wird, um einen erhöhten Augeninnendruck bei einem Engwinkelglaukom zu verringern, sollte es mit einem Miotikum und nicht allein angewendet werden.

Anaphylaktische Reaktionen

Während der Anwendung von Betarezeptorenblockern können Patienten mit einer anamnestisch bekannten Atopie oder einer anamnestisch bekannten schweren anaphylaktischen Reaktion auf eine Vielzahl von Allergenen stärker auf eine erneute Exposition gegenüber diesen Allergenen reagieren. Die gewöhnliche Adrenalin-Dosis zur Behandlung der anaphylaktischen Reaktionen kann unwirksam sein.

Chorioidea-Ablösung

Eine Ablösung der Chorioidea wurde bei Anwendung von Wirkstoffen, die die Kammerwasserbildung hemmen (z. B. Timolol, Acetazolamid), nach Filtrationsoperation beobachtet.

Operative Anästhesie

Am Auge angewendete Betarezeptorenblocker können einen systemischen beta-agonistischen Effekt (z. B. von Adrenalin) blockieren. Der Anästhesist sollte informiert werden, wenn der Patient Timolol anwendet.

Patienten müssen vor Behandlungsbeginn über die Möglichkeit eines durch die Behandlung mit Tafluprost verstärkten Wachstums der Augenwimpern, einer Dunkelfärbung der Haut des Augenlids und einer verstärkten Irispigmentierung informiert werden. Einige dieser Veränderungen können bleibend sein und – wenn nur ein Auge behandelt wird – ein unterschiedliches Aussehen der Augen zur Folge haben.

Die Veränderung der Irispigmentierung erfolgt langsam und wird möglicherweise erst nach Monaten wahrnehmbar. Die Veränderung der Augenfarbe wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischt-farbiger Iris beobachtet, z.B. blau-braun, grau-braun, gelb-braun und grün-braun. Das Risiko einer lebenslangen Heterochromie bei einseitiger Erkrankung ist offensichtlich.

An Stellen, an denen Tafluprost Lösung wiederholt mit der Hautoberfläche in Kontakt kommt, kann es möglicherweise zu Haarwuchs kommen.

Es gibt keine Erfahrungen zur Anwendung von Tafluprost bei Neovaskularisations-, Winkelblock-, Engwinkel- oder kongenitalem Glaukom. Bei aphaken Patienten, bei Pigmentglaukom oder bei Pseudoexfoliationsglaukom liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Tafluprost vor.

Bei Patienten mit Aphakie, Pseudophakie mit Hinterkapselriss oder Vorderkammerlinsen oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für ein zystoides Makulaödem oder einer Iritis/Uveitis ist Tafluprost mit Vorsicht anzuwenden.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Taptiqom 15 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen im Einzeldosisbehältnis kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Folgende Wirkstoffe bewirken bei gleichzeitiger Gabe mit betablockerhaltigen Augentropfen möglicherweise additiv eine Hypotension und/oder eine ausgeprägte Bradykardie: orale Calciumkanalblocker, betablockerhaltige Arzneimittel, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykoside, Parasympathomimetika, Guanethidin. Orale Betarezeptorenblocker können die Rebound-Hypertonie verstärken, die nach Absetzen von Clonidin entstehen kann.

Eine verstärkte systemische Betablockade (z. B. verlangsamter Puls, Depression) wurde während der kombinierten Behandlung mit CYP2D6-Hemmern (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Betarezeptorenblockern am Auge und Adrenalin (Epinephrin) wurden gelegentlich Fälle von Mydriasis berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Taptiqom bei Schwangeren vor.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Taptiqom eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Taptiqom darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig notwendig (falls es keine anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt).

Tafluprost

Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung von Tafluprost bei Schwangeren vor. Tafluprost kann gesundheitsschädliche pharmakologische Wirkungen auf die Schwangerschaft und/oder auf den Fötus/das neugeborene Kind haben. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Timolol:

Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung von Timolol bei Schwangeren vor. Timolol darf während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, es sei denn, es ist eindeutig notwendig. Zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.

Epidemiologische Studien zeigen keine Induktion von Missbildungen, weisen jedoch auf das Risiko einer intrauterinen Wachstumsverzögerung hin, wenn Betablocker eingenommen werden. Außerdem wurden

Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atemnot und Hypoglykämie) bei den Neugeborenen beobachtet, wenn Betarezeptorenblocker bis zur Geburt angewendet wurden. Wenn Taptiqom bis zur Geburt angewendet wird, sollte das Neugeborene während der ersten Lebenstage sorgfältig beobachtet werden.

Stillzeit

Betarezeptorenblocker werden in die Muttermilch ausgeschieden. Die therapeutische Dosierung von Timolol in Augentropfen ist jedoch sehr wahrscheinlich zu gering, um ausreichende Mengen in der Muttermilch zu erzeugen und so beim Säugling die klinischen Symptome einer Betablockade auszulösen. Um die systemische Resorption zu verringern, siehe 4.2.

Es ist nicht bekannt, ob Tafluprost und/oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Tafluprost und/oder seine Metaboliten in die Milch übergehen (für Details siehe Abschnitt 5.3). Die therapeutische Dosierung von Tafluprost in Augentropfen ist jedoch sehr wahrscheinlich zu gering, um ausreichende Mengen in der Muttermilch zu erzeugen und so beim Säugling klinische Symptome auszulösen.

Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, nicht zu stillen, wenn eine Behandlung mit Taptiqom erforderlich ist.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Wirkungen von Taptiqom auf die menschliche Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Taptiqom auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Falls nach dem Eintropfen Nebenwirkungen wie vorübergehendes verschwommenes Sehen auftreten, sollte der Patient nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen, bis sich der Patient wieder gut fühlt und wieder klar sieht.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurden mehr als 484 Patienten mit Taptiqom behandelt. Die am häufigsten berichtete behandlungsbedingte Nebenwirkung war eine Hyperämie des Auges und der Bindehaut. Sie trat bei ca. 7 % der Patienten auf, die an den klinischen Studien in Europa teilnahmen, war in den meisten Fällen mild und führte bei 1,2 % der Patienten zum Abbruch der Behandlung.

Die in klinischen Studien mit Taptiqom berichteten Nebenwirkungen beschränkten sich auf die bereits für die einzelnen Wirkstoffe Tafluprost und Timolol berichteten Nebenwirkungen. In den klinischen Studien wurden keine neuen, für Taptiqom spezifischen Nebenwirkungen beobachtet. Die meisten Nebenwirkungen betrafen die Augen und waren leichter oder mittelschwerer Ausprägung, keine Nebenwirkung war schwerwiegend.

Wie andere topisch applizierte Ophthalmika werden Tafluprost und Timolol systemisch resorbiert. Dabei können ähnliche Nebenwirkungen wie bei systemischen Betablockern auftreten. Die Häufigkeit des Auftretens von systemischen Nebenwirkungen ist nach der topischen Anwendung am Auge geringer als nach der systemischen Anwendung. Die aufgeführten Nebenwirkungen schließen alle Reaktionen innerhalb der Klasse der ophthalmologischen Betablocker ein.

Im Rahmen der klinischen Prüfungen mit Taptiqom wurde über folgende Nebenwirkungen berichtet (wobei innerhalb der jeweiligen Häufigkeitsgruppe die Nebenwirkungen in abnehmender Häufigkeit aufgeführt sind).

Die Häufigkeit der unten angegebenen möglichen Nebenwirkungen ist folgendermaßen definiert:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Selten	$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$

Sehr selten	<1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Taptiqom (Tafluprost/Timolol-Kombination)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Häufig	Bindehaut-/okuläre Hyperämie, Augenjucken, Augenschmerzen, Veränderungen der Wimpern (länger, dicker und zunehmende Anzahl der Wimpern), Wimpernverfärbung, Augenreizung, Fremdkörpergefühl in den Augen, verschwommenes Sehen, Photophobie
	Gelegentlich	Abnormes Gefühl im Auge, trockene Augen, Augenbeschwerden, Bindehautentzündung, Rötung der Augenlider, Augenallergie, Augenlid-Ödem, Keratitis superficialis punctata, vermehrter Tränenfluss, Entzündung der vorderen Augenkammer, Asthenopie, Blepharitis

Weitere Nebenwirkungen, die bei einem der beiden Wirkstoffe (Tafluprost und Timolol) beobachtet wurden und die möglicherweise auch unter Taptiqom auftreten können, werden im Folgenden aufgeführt:

Tafluprost

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Augenerkrankungen	Reduzierte Sehschärfe, verstärkte Irispigmentierung, Pigmentierung der Augenlider, Bindehautödeme, Augenausfluss, Zellen in der Vorderkammer, Tyndall-Phänomen in der Vorderkammer, allergische Bindehautentzündung, Bindehautpigmentierung, Bindehautfölkliel, Vertiefung der Augenlid-Furche, Iritis/Uveitis, Makulaödem/cystoides Makulaödem
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hypertrichose des Augenlids
Erkrankungen der Atemwege	Verschlimmerung von Asthma, Dyspnoe

Timolol

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Anzeichen und Symptome von allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, lokalisierter und generalisierter Hautausschlag,

	Anaphylaxie, Pruritus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, Schlaflosigkeit, Alpträume, Gedächtnisverlust, Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Synkopen, Parästhesien, Verstärkung der Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, Apoplexie, zerebrale Ischämie
Augenerkrankungen	Keratitis, verminderte Empfindlichkeit der Hornhaut, Sehstörungen einschließlich Refraktionsänderungen (in manchen Fällen infolge Absetzens einer miotischen Therapie), Ptosis, Diplopie, Ablösung der Choroidea nach einer filtrierenden Operation (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung 4.4), Augentränen, Hornhauterosion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus
Herzerkrankungen	Bradykardie, Schmerzen in der Brust, Palpitationen, Ödeme, Herzrhythmusstörungen, dekompensierte Herzinsuffizienz, Herzstillstand, Herzblock, AV-Block, Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	Hypotonie, Claudicatio, Raynaud-Syndrom, kalte Hände und Füße
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit vorbestehendem bronchospastischem Leiden) Ateminsuffizienz, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Dyspepsie, Durchfall, trockener Mund, Dysgeusie, Bauchschmerzen, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie, psoriasisartiger Ausschlag oder Exazerbation einer Psoriasis, Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Systemischer Lupus erythematoses, Myalgie, Arthropathie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Induratio Penis plastica, verminderte Libido, sexuelle Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie/Müdigkeit, Durst

Sehr selten wurden bei Patienten mit signifikant beschädigter Hornhaut Fälle von Hornhautverkalkung in Verbindung mit der Anwendung von Phosphat-haltigen Augentropfen berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine topische Überdosierung mit Tafluprost bzw. Toxizität durch eine solche ist nicht zu erwarten.

Es gab Berichte einer versehentlichen Überdosierung von Timolol, wodurch systemische Effekte ähnlich denen von systemischen Betablockern, wie Schwindel, Kopfschmerzen, Atemnot, Bradykardie, Bronchospasmus und Herzstillstand auftraten (siehe auch Abschnitt 4.8).

Wenn Taptiqom überdosiert wurde, sollte eine symptomatische und unterstützende Behandlung erfolgen. Timolol ist nicht leicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel und Miotika, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, ATC-Code: S01ED51

Wirkmechanismus

Taptiqom ist eine feste Kombination der beiden Wirkstoffe Tafluprost und Timolol. Diese beiden Substanzen senken den Augeninnendruck (IOD) über unterschiedliche Wirkmechanismen. Die Kombination beider Substanzen bewirkt eine stärkere Drucksenkung als jede Substanz einzeln angewendet.

Tafluprost ist ein fluoriertes Analogon von Prostaglandin $F_{2\alpha}$. Tafluprostsäure, der biologisch aktive Metabolit von Tafluprost, ist ein hochpotenter und selektiver Agonist am menschlichen FP-Prostanoidrezeptors. Studien zur Pharmakodynamik bei Affen zeigen, dass Tafluprost den Augeninnendruck senkt, indem es den uveoskleralen Abfluss von Kammerwasser verstärkt.

Timololmaleat ist ein nichtselektiver Betarezeptorenblocker. Der genaue Wirkmechanismus von Timololmaleat bei der Senkung des Augeninnendrucks ist noch nicht bekannt. Tonografische und fluorophotometrische Studien weisen darauf hin, dass es in erster Linie vermutlich die Kammerwasserproduktion absenkt. In einigen Studien wurde auch eine leichte Zunahme des Abflusses beobachtet.

Klinische Wirksamkeit

In einer 6-monatigen Studie (n = 400) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertonie mit einem mittleren unbehandelten IOD zwischen 24 und 26 mmHg wurde die IOD-senkende Wirkung von Taptiqom (einmal täglich morgens) mit der gleichzeitigen Anwendung von 0,0015 % Tafluprost (einmal täglich morgens) und 0,5 % Timolol (zweimal täglich) verglichen. Taptiqom erwies sich an allen Zeitpunkten und Untersuchungen gegenüber der Wirkung von gleichzeitig angewendetem 0,0015 % Tafluprost und 0,5 % Timolol bei Verwendung einer allgemeinen Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,5 mmHg als nicht unterlegen. Die mittlere Tages-IOD-Verringerung im Vergleich zum Ausgangswert betrug in beiden Behandlungsarmen am primären Endpunkt (6 Monate) 8 mmHg (die Verringerungen lagen in beiden Behandlungsarmen an den Studienterminen zu verschiedenen Zeitpunkten während des Tages zwischen 7 und 9 mmHg).

In einer weiteren 6-monatigen Studie (n = 564) wurde Taptiqom bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertonie mit einem mittleren unbehandelten IOD zwischen 26 und 27 mmHg mit den jeweiligen Monotherapien verglichen. Patienten, die entweder mit 0,0015 % Tafluprost (IOD 20 mmHg oder höher unter Behandlung) oder mit 0,5 % Timolol (IOD 22 mmHg oder höher unter Behandlung) unzureichend eingestellt waren, erhielten randomisiert entweder Taptiqom oder die gleiche Monotherapie weiter. Die mittlere Tages-IOD-Verringerung unter Taptiqom war Tafluprost (einmal täglich morgens) oder Timolol (zweimal täglich) an den Untersuchungen nach 6 Wochen, nach 3 Monaten (primärer Wirksamkeitsendpunkt) und nach 6 Monaten statistisch überlegen. Die mittlere Tages-IOD-Verringerung unter Taptiqom gegenüber dem Ausgangswert betrug nach 3 Monaten 9 mmHg, im Vergleich zu 7 mmHg für beide Monotherapien. Die IOD-Verringerung unter Taptiqom lag zu verschiedenen Zeitpunkten während des Tages an den Untersuchungstagen zwischen 8 und 9 mmHg in der Tafluprost-Monotherapie-Vergleichsgruppe und zwischen 7 und 9 mmHg in der Timolol-Monotherapie-Vergleichsgruppe.

Die kombinierten Daten von Taptiqom-Patienten mit hohen IOD-Ausgangswerten von 26 mmHg (mittlerer Tageswert) oder höher zeigten in diesen zwei zulassungsrelevanten Studien (n = 168) eine mittlere Verringerung der Tages-IOD um 10 mmHg am primären Endpunkt (3 oder 6 Monate) mit Werten zwischen 9 und 12 mmHg zu verschiedenen Zeitpunkten während des Tages.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tafluprost/Timolol eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Plasmakonzentrationen von Tafluprostsäure und Timolol wurden bei gesunden Probanden nach einmaliger und wiederholter okulärer Anwendung für 8 Tage für Taptiqom (einmal täglich), 0,0015 % Tafluprost (einmal täglich) und 0,5 % Timolol (zweimal täglich) untersucht. Die Plasmakonzentrationen von Tafluprostsäure erreichten 10 Minuten nach der Dosierung maximale Werte und fielen weniger als 30 Minuten nach der Anwendung von Taptiqom auf Werte unter der Nachweisgrenze (10 pg/ml) ab. Es fand sich nur eine unerhebliche Akkumulation von Tafluprostsäure und die mittlere AUC_{0-last} von Tafluprostsäure (Monotherapie: $4,45 \pm 2,57$ pg•h/ml; Taptiqom: $3,60 \pm 3,70$ pg•h/ml) und die mittlere C_{max} (Monotherapie: $23,9 \pm 11,8$ pg/ml; Taptiqom: $18,7 \pm 11,9$ pg/ml) waren beide an Tag 8 etwas niedriger mit Taptiqom im Vergleich zur Tafluprost-Monotherapie. Die Timolol-Plasmakonzentrationen erreichte maximale Werte nach einer mittleren T_{max} von 15 und 37,5 Minuten nach Verabreichung von Taptiqom an Tag 1 bzw. Tag 8. An Tag 8 waren für Timolol die mittlere AUC_{0-last} (Monotherapie: 5750 ± 2440 pg•h/ml; Taptiqom: 4560 ± 2980 pg•h/ml) und die mittleren C_{max} -Werte (Monotherapie: 1100 ± 550 pg/ml; Taptiqom: 840 ± 520 pg/ml) beide unter Taptiqom im Vergleich zur Monotherapie mit Timolol etwas niedriger. Die niedrigere Timolol-Plasma-Exposition unter Taptiqom wird wahrscheinlich durch die einmal-tägliche Dosierung von Taptiqom gegenüber der zweimal-täglichen Anwendung bei Timolol-Monotherapie verursacht.

Tafluprost und Timolol werden durch die Hornhaut aufgenommen. Bei Kaninchen entsprach die Aufnahme von Tafluprost aus Taptiqom durch die Hornhaut der nach einer einzelnen Instillation des Tafluprost-Monopräparates, während die Aufnahme von Timolol aus Taptiqom im Vergleich zum Timolol-Monopräparat etwas geringer war. Für Tafluprostsäure betrug die AUC_{4h} $7,5$ ng•h/ml nach Anwendung von Taptiqom und $7,7$ ng•h/ml nach Anwendung des Tafluprost-Monopräparates. Für Timolol betrug die AUC_{4h} 585 ng•h/ml und 737 ng•h/ml nach Anwendung von Taptiqom bzw. nach dem Timolol-Monopräparat. Die T_{max} für Tafluprostsäure betrug 60 Minuten sowohl für Taptiqom als auch für das Tafluprost-Monopräparat, während für Timolol die T_{max} 60 min für Taptiqom und 30 min für das Timolol-Monopräparat betrug.

Verteilung

Tafluprost

Bei Affen gab es keine spezifische Verteilung des radioaktiv markierten Tafluprost in Iris, Ziliarkörper oder Choroidea einschließlich des Pigmentepithels der Retina, was auf eine geringe Affinität für Melaninpigment hinweist. In einer Ganzkörper-Autoradiographie-Studie bei Ratten wurde die höchste Konzentration der Radioaktivität in der Hornhaut gefunden, gefolgt von der in den Augenlidern, der Sklera und der Iris.

Außerhalb des Auges war die Radioaktivität auf den Tränenapparat, Gaumen, Ösophagus und Gastrointestinaltrakt, Niere, Leber, Gallenblase und Harnblase verteilt. Die Bindung von Tafluprostsäure an Humanalbumin betrug *in vitro* 99 % bei 500 ng/ml Tafluprostsäure.

Timolol

Die höchste Timolol-bedingte Radioaktivität im Kammerwasser wurde bei Kaninchen nach 30 Minuten nach einer einzelnen Verabreichung von ³H-markiertem Timolol (0,5%ige Lösung: 20 µl/Auge) in beide Augen erreicht. Timolol wird aus Kammerwasser wesentlich schneller als aus den pigmentierten Geweben der Iris und des Ziliarkörpers eliminiert.

Biotransformation

Tafluprost

Die Metabolisierung von Tafluprost, die *in vitro* untersucht wurde, erfolgt beim Menschen hauptsächlich über Hydrolyse zum pharmakologisch wirksamen Metaboliten Tafluprostsäure, die durch Glucuronidierung oder Betaoxidation weiter metabolisiert wird. Die Produkte der Betaoxidation, die pharmakologisch inaktiven 1,2-Dinor- und 1,2,3,4-Tetranor-Tafluprostsäuren, können glucuronidiert oder hydroxyliert werden. Das Cytochrom P450- (CYP-)Enzymsystem ist an der Metabolisierung von Tafluprostsäure nicht beteiligt. Basierend auf der Studie mit Hornhautgewebe von Kaninchen und gereinigten Enzymen ist die Carboxylesterase die Esterase, die hauptsächlich für die Esterhydrolyse zur Tafluprostsäure verantwortlich ist. Butylcholinesterase kann ebenfalls zur Hydrolyse beitragen, nicht aber Acetylcholinesterase.

Timolol

Timolol wird hauptsächlich durch das CYP2D6-Enzym in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert, die hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden.

Elimination

Tafluprost

Nach einer einmal-täglichen Gabe von ³H-Tafluprost (0,005 % Augentropfen; 5 µl/Auge) über einen Zeitraum von 21 Tagen in beide Augen bei Ratten wurden ungefähr 87 % der gesamten radioaktiven Dosis in den Ausscheidungen gefunden. Von der gesamten Dosis wurden ungefähr 27–38 % über den Urin und etwa 44–58 % über den Stuhl ausgeschieden.

Timolol

Die scheinbare Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma beträgt beim Menschen ca. 4 Stunden. Timolol wird nach oraler Verabreichung extensiv in der Leber metabolisiert und die Metaboliten werden im Urin zusammen mit 20 % unverändertem Timolol ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Taptiqom

Basierend auf Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und pharmakokinetischen Studien am Auge lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Das okuläre und systemische Sicherheitsprofil der Einzelkomponenten ist gut belegt.

Tafluprost

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, systemischen Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Wie bei anderen PGF₂-Agonisten führte die wiederholte topische okuläre Anwendung von Tafluprost bei Affen zu irreversiblen Veränderungen der Irispigmentation und zu einer reversiblen Vergrößerung der Lidspalte.

In vitro wurde bei Tafluprostsäure-Konzentrationen, die die maximale Plasmakonzentration beim Menschen um das 4- bzw. um das 40-Fache überstiegen, eine verstärkte Kontraktion von Ratten- bzw. Kaninchen-Uteri beobachtet. Die tonisierende Wirkung von Tafluprost auf die Gebärmutter wurde nicht bei menschlichen Uterus-Präparaten untersucht.

Studien zur Reproduktionstoxizität mit intravenöser Applikation wurden bei Ratten und Kaninchen durchgeführt. Bei Ratten wurden bei einer systemischen Exposition mit dem über 12.000-Fachen der maximalen klinischen Exposition basierend auf $C_{\max}$ oder mit dem über 2.200-Fachen basierend auf der AUC keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität oder frühe embryonale Entwicklung festgestellt.

In konventionellen Studien zur embryo-fötalen Entwicklung führte Tafluprost zu einer Verringerung des fötalen Körpergewichts und zu vermehrten Aborten nach der Implantation. Tafluprost steigerte die Inzidenz von Fehlbildungen des Skeletts bei Ratten und die Inzidenz von Schädel-, Gehirn- und Wirbelsäulenfehlbildungen bei Kaninchen. In der Studie an Kaninchen lagen die Plasmaspiegel von Tafluprost und seinen Metaboliten unter der Bestimmungsgrenze.

In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurden bei Tafluprost-Dosen, die mehr als 20-fach über der klinischen Dosis lagen, eine erhöhte Mortalität der Neugeborenen, eine Reduktion des Körpergewichts und eine verzögerte Entwicklung der Ohrmuscheln bei den Nachkommen beobachtet.

Die Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Tafluprost an Ratten zeigten, dass ungefähr 0,1% der topisch an den Augen angewendeten Dosis in die Milch überging. Da die Halbwertszeit des aktiven Metaboliten (Tafluprostsäure) im Plasma sehr kurz ist (nach 30 Minuten beim Menschen nicht mehr nachweisbar), stellte der größte Teil der Radioaktivität wahrscheinlich Metaboliten mit geringer oder keiner pharmakologischen Wirkung dar. Aufgrund der Metabolisierung von Tafluprost und der natürlichen Prostaglandine ist davon auszugehen, dass die orale Bioverfügbarkeit sehr gering ist.

Timolol

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol
Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph. Eur.)
Natriumedetat (Ph. Eur.)
Polysorbat 80
Salzsäure und/oder Natriumhydroxid zur pH-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach dem ersten Öffnen des Folienbeutels: 28 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nach dem Öffnen des Folienbeutels:

- Das Einzeldosisbehältnis im Folienbeutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Nicht über 25°C lagern.

- Das geöffnete Einzeldosisbehältnis mit der eventuell verbliebenen Restmenge sofort nach der Anwendung verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzeldosisbehältnis aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) in einem Folienbeutel aus Papierbeschichteter Aluminium-Polyethylen-Verbundfolie. Jedes Einzeldosisbehältnis hat ein Füllvolumen von 0,3 ml. In jedem Folienbeutel sind 10 Einzeldosisbehältnisse.

Folgende Packungsgrößen sind erhältlich: 30 x 0,3 ml Einzeldosisbehältnisse und 90 x 0,3 ml Einzeldosisbehältnisse.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finnland

Örtlicher Vertreter:

Santen GmbH
Erika-Mann-Straße 21
80636 München
Telefon-Nr.: 089 84 80 78 – 0
Telefax-Nr.: 089 84 80 78 – 60
Email: mail@santen.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

89952.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

02. Dezember 2014

10. STAND DER INFORMATION

08/2017