

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Konservierungsmittelfreie Fixdosiskombination (FDK-TT)
Tafluprost und Timolol (Taptiqom[®])*

Santen GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.01.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	20
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	20
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	21
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	22
2.4 Referenzliste für Modul 2	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Qualitative und quantitative Zusammensetzung der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom [®]) und Funktion der enthaltenen Hilfsstoffe.....	7
Tabelle 2-4: Glaukottomittel und Miotika (S01E) nach ATC.....	14
Tabelle 2-5: Einzelwirkstoffe der Wirkstoffgruppen Betablocker und Prostaglandinanaloga/Prostamid und ihre Kombinationsmöglichkeiten im Anwendungsgebiet	17
Tabelle 2-6: In Deutschland verfügbare Fixdosiskombinationsprodukte	18
Tabelle 2-7: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	21
Tabelle 2-8: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	21

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vergleich zwischen einem gesunden Auge und einem Auge mit Augenerkrankung (OSD) (46).....	11
Abbildung 2: Klinische vom Patienten wahrnehmbare Symptome im Vergleich „Konservierungsmittel“ gegenüber „keine Konservierungsmittel“ (modifiziert aus (51)).....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
BAC	Benzalkoniumchlorid
bzw.	beziehungsweise
d. h.	das heißt
EGS	Europäische Glaukomgesellschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FDK-TT	Fixdosiskombination aus den Wirkstoffen Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%)
FP-Rezeptor	Prostaglandin-F-Rezeptor
g	Gramm
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IOD	Intraokularer Druck; auch: Augeninnendruck
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
ml	Milliliter
Na ⁺ -K ⁺ -ATPase	Natrium-Kalium-Pumpe
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OSD	Ocular Surface Disease (Augenoberflächenerkrankung)
PZN	Pharmazentralnummer
q. s.	quantum satis (ausreichende Menge)
SGB	Sozialgesetzbuch
u. a.	unter anderem
z. B.	zum Beispiel
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in *Tabelle 2-1* den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tafluprost + Timolol
Handelsname:	Taptiqom[®]
ATC-Code:	S01ED51

Geben Sie in der nachfolgenden *Tabelle 2-2* an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10246133	89952.00.00	15 µg/ml (Tafluprost) + 5 mg/ml (Timolol)	90 x 0,3 ml
Abkürzungen: µg: Mikrogramm, mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das zu bewertende Arzneimittel Taptiqom[®] ist eine konservierungsmittelfreie Fixdosiskombination aus den Wirkstoffen Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%) (im Folgenden bezeichnet als FDK-TT (Taptiqom[®])).

Die konservierungsmittelfreie FDK-TT (Taptiqom[®]) ist zugelassen zur 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 (1).

Inhaltsstoffe der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®])

Die konservierungsmittelfreie FDK-TT (Taptiqom[®]) enthält Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%). Tafluprost ist ein Prostaglandinanalogen und seit 2008 in Deutschland in Form von Augentropfen zur Behandlung eines erhöhten Augeninnendrucks (IOD) verfügbar. Timolol ist als Monosubstanz bereits seit Ende der 1970er Jahre in Deutschland zugelassen (2-4).

In der nachfolgenden [Tabelle 2-3](#) sind die in der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) enthaltenen Wirk- und Hilfsstoffe gelistet:

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Qualitative und quantitative Zusammensetzung der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) und Funktion der enthaltenen Hilfsstoffe

Medikamentöse Substanzen	Prozent (Masse/Volumen)	Quantität (mg/ml)	Funktion
Tafluprost	0,0015	0,015	Wirkstoff
Timololmaleat	0,684	6,84	Wirkstoff
davon wirksames Timolol	0,5	5,0	
Hilfsstoffe			
Glycerin	2,25	22,5	Tonizität-regelnde Substanz
Dinatriumphosphat-Dodecahydrat	0,49	4,9	Puffersubstanz
Dinatrium-Edetat	0,05	0,5	Stabilisator
Polysorbat 80	0,075	0,75	Solubilisierende Substanz
Natriumhydroxid und/oder Salzsäure, konzentriert	q. s. q. s.	0-0,06 0-0,02	Regulierung des pH-Werts
Wasser für Injektion	q. s.	971,9-972,0	Lösungsmittel
Abkürzungen: mg: Milligramm; ml: Milliliter; q. s.: ausreichende Menge (quantum satis). Quelle: (5)			

Wirkmechanismus Tafluprost

Die Molekularformel für Tafluprost lautet $C_{25}H_{34}F_2O_5$. Tafluprost ist ein Prodrug, d. h. ein inaktiver pharmakologischer Stoff, der durch Verstoffwechslung (Metabolisierung) in den Wirkstoff Tafluprostsäure umgewandelt wird. Das Molekulargewicht beträgt 452,53 g/mol. Tafluprost wird durch Enzyme (Esterase) in verschiedenen Geweben des Auges und im Plasma zu Tafluprostsäure mit einem Molekulargewicht von 410,46 g/mol hydrolysiert (Aufspaltung einer chemischen Verbindung durch Anlagerung eines Wassermoleküls) (4-8). Der Wirkstoff Tafluprostsäure ist ein fluoriertes Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ -Analogon (5).

Prostaglandinanaloga sind eine Gruppe von Gewebshormonen, die an die sogenannten Prostaglandinrezeptoren anbinden. Prostaglandinanaloga werden aus ungesättigten Fettsäuren überall im Körper gebildet. Prostaglandine werden in die Hauptgruppen Serie-1-Prostaglandine, Serie-2-Prostaglandine und Serie-3-Prostaglandine unterteilt. Das Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ gehört der Gruppe der Serie-2-Prostaglandine an, die von Arachidonsäure, einer vierfach ungesättigten Fettsäure, abstammen (9, 10). Das Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ -Analogon ist eine synthetisch hergestellte Kopie der natürlich vorkommenden Substanz Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ (11).

Das Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ -Analogon Tafluprostsäure bindet an den Prostaglandin-F-Rezeptor (FP-Rezeptor) und zeigt eine hohe Selektivität und Affinität für den FP-Rezeptor (4, 12).

FP-Rezeptoren kommen im menschlichen Auge in der Lederhaut (Sklera), der Regenbogenhaut (Iris), der Aderhaut (Choroidea), im Ziliarkörper, im Ziliarmuskel sowie im Trabekelmaschenwerk vor (13).

Die Bindung des Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ -Analogons an den FP-Rezeptor steigert den uveoskleralen Kammerwasserabfluss. Dadurch wird der Augeninnendruck (IOD) gesenkt. (14). Ein gut untersuchter Mechanismus für die Steigerung des uveoskleralen Abflusses durch Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -Analoga ist die Regulation spezieller Enzyme (Matrixmetalloproteinasen), die am Umbau der extrazellulären Matrix in Ziliarkörper und Sklera beteiligt sind und dadurch Veränderungen in der Durchlässigkeit dieser Gewebe verursachen (14).

Wirkmechanismus Timolol

Die Molekularformel für Timolol lautet $C_{13}H_{24}N_4O_3S$. Timolol ist eine Base, die üblicherweise in Salzform als Timololmaleat verwendet wird. Die Molekularformel für Timololmaleat lautet $C_{17}H_{28}N_4O_7S$. Das Molekulargewicht beträgt 432,5 g/mol (5, 15).

Timolol gehört zu den Betablockern (genauer: Beta-Rezeptoren-Antagonist, nicht selektiver Beta-1-Beta-2-Rezeptoren-Blocker) (16). Betablocker blockieren die Beta-Adrenozeptoren, welche in Beta-1-, Beta-2- und Beta-3-Adrenozeptoren unterteilt werden (u. a. (16)). Die für Timolol relevanten Beta-Adrenozeptoren sind die Beta-1- und die Beta-2-Adrenozeptoren (16).

Beta-1-Adrenozeptoren wirken unter anderem am Herzen und an der Niere und beeinflussen den Stoffwechsel (Stimulation der Spaltung von Fetten). Beta-2-Adrenozeptoren wirken unter anderem an der glatten Muskulatur und den Arterien, Bronchien und in den Harnwegen sowie im Magen-Darm-Trakt (17).

Beta-1- und Beta-2-Adrenozeptoren werden insbesondere durch das Hormon Adrenalin aktiviert. Adrenalin ist ein Stresshormon, das durch Andocken an Beta-1-Adrenozeptoren beispielsweise zur Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdrucks führt. Betablocker verhindern ein Andocken von Botenstoffen wie Adrenalin und hemmen dadurch ihre Wirkung, die Herzfrequenz und der Blutdruck werden beispielsweise gesenkt. Aufgrund des Vorkommens von Beta-Adrenozeptoren in vielen menschlichen Organen haben Betablocker ein breites Anwendungsgebiet (18, 19).

Hinsichtlich des nichtselektiven Beta-1-Beta-2-Rezeptoren-Blockers Timolol ist bisher bekannt, dass unter anderem die beta-vermittelte Stimulation der Natrium-Kalium-Pumpe (Na^+K^+ -ATPase) und aktive Sekretionsprozesse im Ziliarkörperepithel gehemmt werden und dadurch die Produktion von Kammerwasser im Auge vermindert wird (20, 21).

Timolol senkt den Augeninnendruck (IOD) vor allem durch eine verminderte Produktion von Kammerwasser. Die Therapie eines erhöhten Augeninnendrucks (IOD) zielt darauf ab, den Kammerwasserabfluss über verschiedene Mechanismen zu verbessern (20). Die Wirkungen von Timolol auf das Abflusssystem des Kammerwassers sind jedoch gering (16, 22-25).

Sowohl Tafluprost (4, 26) als auch Timolol (27, 28) liegen als konservierungsmittelhaltige und als konservierungsmittelfreie Präparate vor. In der Versorgungspraxis werden in Deutschland überwiegend konservierungsmittelhaltige Präparate verschrieben, konservierungsmittelfreie Präparate werden bislang selten verordnet (29). Konservierungsmittelfreie Präparate gewinnen zunehmend an Bedeutung in Deutschland. Dies zeigt sich in Empfehlungen der aktuellen Leitlinie der Europäischen Glaukomgesellschaft aus dem Jahr 2014 zum Thema Konservierungsmittelfreiheit und auch in der Einführung neuer konservierungsmittelfreier Präparate in Deutschland (30, 31).

Nachdem in den vorherigen Absätzen die Wirkmechanismen von Tafluprost und Timolol erläutert wurden, beschreiben die folgenden Absätze die Eigenschaften der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®).

Eigenschaften und Vorteile der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®)

FDK-TT (Taptiqom®) ist die konservierungsmittelfreie Fixdosiskombination der beiden Einzelwirkstoffe Tafluprost und Timolol.

Die Wirksamkeit der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®) wurde in zwei prospektiven, randomisierten, multizentrischen kontrollierten Phase III-Studien (Studie 201051 und Studie 201050) nachgewiesen. Die Studie 201051 zeigte die statistisch signifikante Nichtunterlegenheit der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®) im Vergleich zur freien gleichzeitigen Verabreichung von Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%) (beide konservierungsmittelfrei) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension. Die Studie 201050 zeigte die Überlegenheit der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®) sowohl gegenüber der konservierungsmittelfreien Monotherapie Tafluprost (0,0015%) als auch gegenüber der konservierungsmittelfreien Monotherapie Timolol (0,5%) (32-34).

In beiden Studien 201051 und 201050 traten unerwünschte Ereignisse bei der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®) gleich häufig auf wie in den Vergleichsarmen. Damit ist das Verträglichkeitsprofil zwischen der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®) und den konservierungsmittelfreien Vergleichstherapien vergleichbar (32, 33). Der Wirkmechanismus der jeweiligen Grundsubstanz, also Tafluprost bzw. Timolol, bleibt damit unverändert, unabhängig ob Konservierungsmittel enthalten sind oder nicht (35-37).

FDK-TT (Taptiqom®) ist mindestens gleich wirksam und sicher wie andere Präparate zur Behandlung des Offenwinkelglaukoms oder der okulären Hypertension. Darüber hinaus hat FDK-TT (Taptiqom®) zwei weitere Vorteile:

Erstens ist FDK-TT (Taptiqom®) eine Fixdosiskombination, die nur einmal täglich getropft wird. Freie Kombinationspräparate werden zweimal täglich getropft mit mindestens zwei, häufig drei Tropfen. Darüber hinaus muss bei freien Kombinationspräparaten ein zeitlicher Abstand – die entsprechenden Fachinformationen empfehlen fünf Minuten (z. B. (38)) –

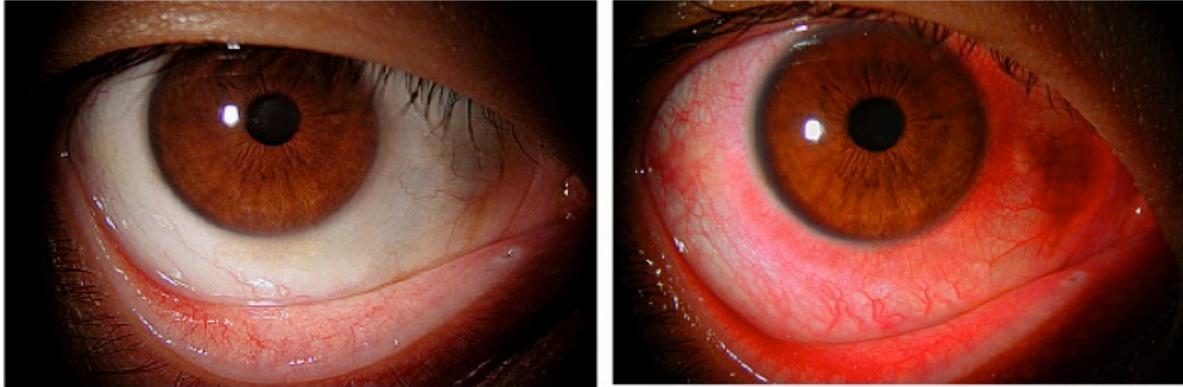
zwischen den einzelnen Tropfen eingehalten werden, damit sich die Präparate nicht gegenseitig auswaschen und sich folglich die Wirksamkeit der Präparate nicht gegenseitig aufhebt (39).

Zweitens enthält FDK-TT (Taptiqom[®]) keine Konservierungsmittel wie beispielsweise das in der Augenheilkunde am häufigsten eingesetzte Benzalkoniumchlorid (BAC). Der Einsatz von Konservierungsmitteln in der Augenheilkunde wird hauptsächlich aus folgenden Gründen kritisch hinterfragt: Es besteht auch unter Konservierung mit BAC kein 100%iger Schutz vor der Ansiedelung von Keimen. Beispielsweise wurde in einer Studie nachgewiesen, dass nach 15 Behandlungstagen mit häufiger Anwendung bis zu 35% der BAC-konservierten Augentropfflaschen eine bakterielle Verunreinigung aufwiesen (40).

Darüber hinaus haben Konservierungsmittel in der Augenheilkunde eine schädigende Wirkung für den Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension und sind deshalb aus folgenden Gründen patientenrelevant:

Morphologisch ist nachgewiesen, dass Konservierungsmittel die Tränenstabilität und die Augenoberfläche schädigen (41). Insbesondere können Konservierungsmittel eine Augenoberflächenerkrankung (OSD) verursachen oder verschlimmern. Eine Augenoberflächenerkrankung (OSD) ist eine häufige Komorbidität bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension. Symptomatisch leidet der mit Konservierungsmitteln behandelte Patient hauptsächlich unter einem Trockenheitsgefühl, daneben treten auch Brennen, Stechen und Juckreiz auf. Lid, Hornhaut und Bindehaut sind generell entzündet und gereizt (42). In einer Querschnittsstudie wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Augenoberflächenerkrankung (OSD) und der langfristigen Anwendung von konservierungsmittelhaltigen Augenpräparaten ($p=0,005$) gezeigt (43). Die Symptome der Augenoberflächenerkrankung (OSD) sind als schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen einzustufen (44, 45) (Abbildung 1) (zitiert aus: (46)).

Zudem treten bei einem Teil der Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension Allergien gegen Konservierungsmittel wie BAC auf, so dass diese Patienten keine Augenpräparate mit Konservierungsmitteln nehmen dürfen (47).



Gesundes Auge

Auge mit schweren Auffälligkeiten:
Rote Färbung der palpebralen oder
bulbären Bindehaut

Abbildung 1: Vergleich zwischen einem gesunden Auge und einem Auge mit Augenoberflächenerkrankung (OSD) (46)

Konservierungsmittel verändern nachgewiesenermaßen die Oberfläche von Horn- und Bindehaut, aber auch tieferer Strukturen. Manche dieser Veränderungen sind irreversibel (47, 48). An der Bindehaut kann in schwerwiegenden Fällen eine Fibrose (Gewebeverhärtung) entstehen (49, 50).

Durch Konservierungsmittel entstehende patientenrelevante Folgen können durch konservierungsmittelfreie Präparate vermieden werden.

Erstens können signifikant die klinischen und patientenrelevanten Symptome und die Krankheitslast (z. B. Hyperämie, Blepharitis) reduziert werden. Ergebnisse einer großen Studie (n=9.658) zeigen, dass nach Therapieumstellung von einem konservierungsmittelhaltigem auf ein konservierungsmittelfreies Augenpräparat klinische Symptome signifikant verringert werden (51).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

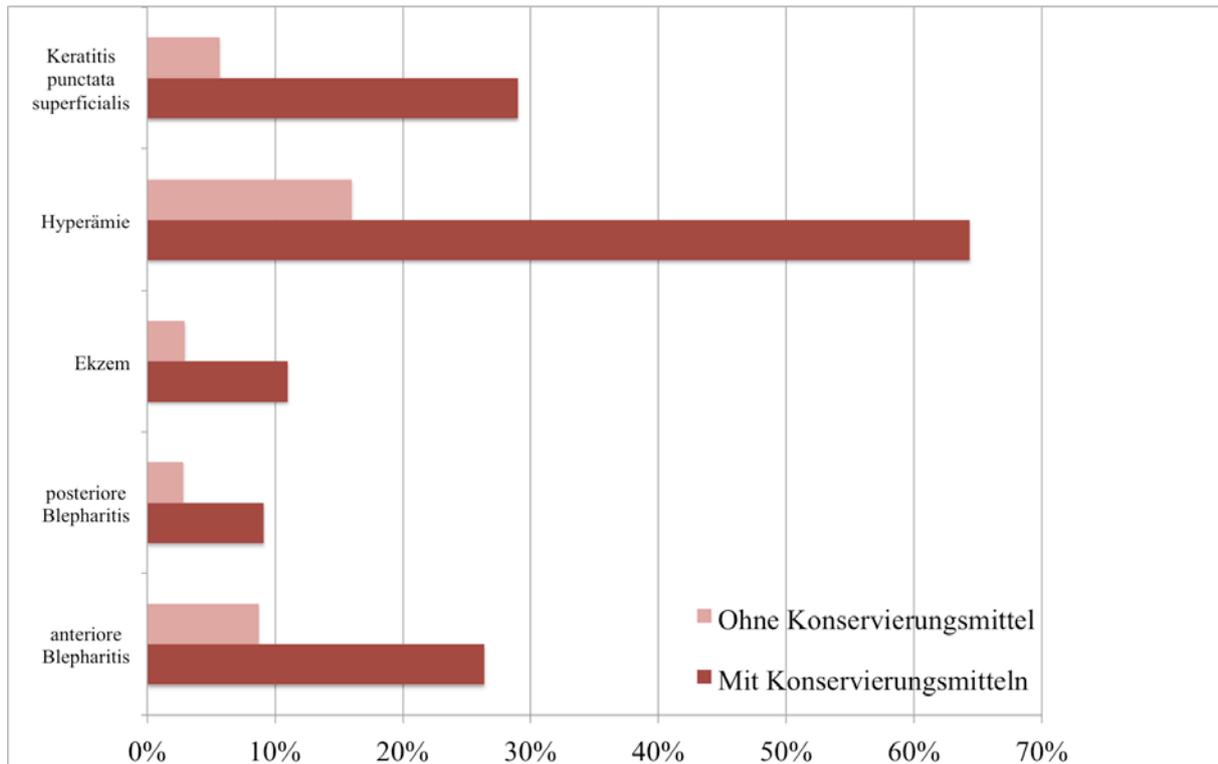


Abbildung 2: Klinische vom Patienten wahrnehmbare Symptome im Vergleich „Konservierungsmittel“ gegenüber „keine Konservierungsmittel“ (modifiziert aus (51))

Zweitens zeigt sich häufig eine direkte Korrelation zwischen dem Fibrosegrad der Bindehaut und dem Erfolg bei filtrierenden Glaukomoperationen. Eine retrospektive Studie (PESO-Studie) zeigte eine dosis-abhängige Beziehung zwischen einer vorherigen Gabe BAC-haltiger Augentropfen und einem frühen Therapieversagen nach einem operativen drucksenkenden Eingriff. Dieser Zusammenhang konnte nicht durch die Art des Medikamentes oder den Schweregrad der Erkrankung nach Adjustierung weiterer Störgrößen erklärt werden (52). Deshalb sind auch vor dem Hintergrund von möglichen Glaukomoperationen konservierungsmittelfreie Präparate vorteilhaft.

Drittens ist die Adhärenz (=Therapietreue) des Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension entscheidend für den Therapieerfolg. Das Offenwinkelglaukom ist in der Regel für den Patienten schmerzlos und die Gesichtsfeldausfälle sind lange Zeit nicht direkt wahrnehmbar. Schlecht therapiert bzw. untherapiert führt das Offenwinkelglaukom zu irreversiblen Gesichtsfeldausfällen bis hin zur Erblindung (53).

Trotzdem tropft etwa ein Drittel der Patienten die Augentropfen nicht wie verordnet (54). Gründe für eine fehlende Adhärenz (=Therapietreue) sind häufig eine fehlende Toleranz aufgrund der durch Konservierungsmitteln bedingten Wirkungen (z. B. Entstehung oder Verschlimmerung einer Augenoberflächenerkrankung (OSD)), Probleme bei der Tropfenapplikation sowie Vergesslichkeit, die v. a. bei älteren Patienten auftritt (48). Aus diesem Grund bevorzugen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension Präparate, die einmal täglich getropft werden (55-57).

Konservierungsmittelfreie Augenpräparate sind besser verträglich für den Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension und erhöhen die Adhärenz. Die Adhärenz ist patientenrelevant, denn sie ist Voraussetzung um langfristig die Sehkraft der Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension zu erhalten und der Erblindung vorzubeugen (30, 58).

Vor dem Hintergrund der genannten Vorteile der konservierungsmittelfreien Präparate empfiehlt die aktuelle Leitlinie der Europäischen Glaukomgesellschaft aus 2014 unter Berufung auf die European Medicines Agency (EMA), dass konservierungsmittelhaltige Präparate bei einer Langzeitbehandlung – von dieser sind fast alle Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension betroffen – vermieden werden sollten (30).

Fazit:

Die konservierungsmittelfreie FDK-TT (Taptiqom[®]) besteht aus zwei Wirkstoffen: Tafluprost (0,0015%) und Timolol (0,5%). Die in der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) enthaltenen Wirkstoffe Tafluprost und Timolol senken den Augeninnendruck (IOD) über unterschiedliche Wirkmechanismen, die sich gegenseitig ergänzen: Tafluprost ist ein Prostaglandin-F_{2α}-Analogon, das den Augeninnendruck (IOD) u. a. durch einen verbesserten uveoskleralen Abfluss über den Ziliarmuskel senkt. Timolol ist ein Betablocker (Beta-1-Beta-2-Rezeptorenblocker), der den Augeninnendruck (IOD) über eine verminderte Produktion von Kammerwasser senkt.

Die konservierungsmittelfreie FDK-TT (Taptiqom[®]) ist im Vergleich mit anderen in Deutschland verfügbaren Glaukompräparaten mindestens gleich wirksam und sicher hinsichtlich der Senkung des Augeninnendrucks (IOD) und hat ein vergleichbares Verträglichkeitsprofil wie andere Glaukompräparate. Dies wurde in einer Überlegenheitsstudie im Vergleich zur Monotherapie (Studie 201050) bzw. einer Nichtunterlegenheitsstudie im Vergleich zur gleichzeitigen Verabreichung von Timolol und einem Prostaglandinanalogen (Studie 201051) nachgewiesen (siehe Modul 4) (32, 33).

FDK-TT (Taptiqom[®]) ist konservierungsmittelfrei. Die Anwendung eines konservierungsmittelfreien Präparates kann entzündliche konjunktivale (die Bindehaut betreffende) Nebenwirkungen sowie patientenrelevante toxische Wirkungen auf der Augenoberfläche, die zu einer Augenoberflächenerkrankung (OSD) führen, verhindern (49, 59).

Die konservierungsmittelfreie FDK-TT (Taptiqom[®]) wird als Fixdosiskombination weniger häufig getropft. Die Wirkstoffe können sich nicht gegenseitig auswaschen. Darüber hinaus ist eine einmal tägliche Gabe kann zu einer verbesserten Adhärenz (=Therapietreue) und damit verbunden zu einem Erhalt der Sehkraft führen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die nachfolgende Tabelle fasst alle Wirkstoffe zusammen, die in der amtlichen deutschen Fassung des anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystems (ATC) 2014 unter Glaukommittel und Miotika (S01E) aufgeführt sind (60):

Tabelle 2-4: Glaukommittel und Miotika (S01E) nach ATC

Wirkstoffgruppe (ATC-Code)	Wirkstoff (ATC-Code)
Sympathomimetika (S01EA)	
	Epinephrin (S01EA01)
	Dipivefrin (S01EA02)
	Apraclonidin (S01EA03)
	Clonidin (S01EA04)
	Brimonidin (S01EA05)
	Epinephrin, Kombinationen (S01EA51)
	Dipivefrin, Kombinationen (S01EA52)
Parasympathomimetika (S01EB)	
	Pilocarpin (S01EB01)
	Carbachol (S01EB02)
	Ecothiopat (S01EB03)
	Demecarium (S01EB04)
	Physostigmin (S01EB05)
	Neostigmin (S01EB06)
	Fluostigmin (S01EB07)
	Aceclidin (S01EB08)
	Acetylcholin (S01EB09)
	Paraoxon (S01EB10)
	Pilocarpin, Kombinationen (S01EB51)
	Aceclidin, Kombinationen (S01EB58)
Carboanhydrasehemmer (S01EC)	
	Acetazolamid (S01EC01)
	Diclofenamid (S01EC02)
	Dorzolamid (S01EC03)
	Brinzolamid (S01EC04)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffgruppe (ATC-Code)	Wirkstoff (ATC-Code)
	Methazolamid (S01EC05)
Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (Betablocker) (S01ED)	
	Timolol (S01ED01)
	Betaxolol (S01ED02)
	Levobunolol (S01ED03)
	Metipranolol (S01ED04)
	Carteolol (S01ED05)
	Befunolol (S01ED06)
	Pindolol (S01ED07)
	Bupranolol (S01ED08)
	Timolol, Kombinationen (S01ED51)
	Betaxolol, Kombinationen (S01ED52)
	Metipranolol, Kombinationen (S01ED54)
	Carteolol, Kombinationen (S01ED55)
	Timolol und Latanoprost (S01ED61)
	Timolol und Bimatoprost (S01ED62)
	Timolol und Travoprost (S01ED63)
	Timolol und Dorzolamid (S01ED66)
	Timolol und Brinzolamid (S01ED67)
	Timolol und Pilocarpin (S01ED68)
	Timolol und Brimonidin (S01ED69)
Prostaglandinanaloga (S01EE)	
	Latanoprost (S01EE01)
	Unoproston (S01EE02)
	Bimatoprost (S01EE03)
	Travoprost (S01EE04)
	Tafluprost (S01EE05)
Andere Glaukommittel (S01EX)	
	Guanethidin (S01EX01)
	Dapiprazol (S01EX02)
Quelle: (60) Abkürzung: ATC: Anatomisch-Therapeutisches-Klassifikationssystem	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die für Europa und Deutschland aktuell geltende Leitlinie der Europäischen Glaukomgesellschaft (EGS) aus dem Jahr 2014, die englische Leitlinie des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) sowie die australische Leitlinie des National Health and Medical Research Councils (NHMRC) empfehlen als Therapie der ersten Wahl bei Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension die beiden Wirkstoffgruppen Prostaglandinanaloga und Betablocker (30, 45, 61).

Gemäß der auf Basis der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 24.10.2013 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bestehend aus Betablocker und Prostaglandinanalogon/Prostamid¹ werden diese beiden Wirkstoffgruppen beschrieben (62).

Die folgende Tabelle zeigt die Einzelwirkstoffe der Wirkstoffgruppen Betablocker und Prostaglandinanaloga/Prostamid sowie ihre Kombinationsmöglichkeiten in freier und fixer Kombinationstherapie, die im Anwendungsgebiet der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) relevant sind:

¹ Die beiden Wirkstoffe Prostaglandinanalogon und Prostamid werden zur leichteren Lesbarkeit synonym verwendet, da sie beide sehr ähnliche Wirkmechanismen haben.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Einzelwirkstoffe der Wirkstoffgruppen Betablocker und Prostaglandinanaloga/Prostamid und ihre Kombinationsmöglichkeiten im Anwendungsgebiet

Prostaglandinanaloga/ Betablocker	Bimatoprost	Latanoprost	Tafluprost	Travoprost
Betaxolol^a	Freie Kombinationstherapien mit Konservierungsmitteln in Deutschland verfügbar.			
Carteolol^a	Freie Kombinationstherapien mit Konservierungsmitteln in Deutschland verfügbar.			
Levobunolol	Freie Kombinationstherapien mit und ohne Konservierungsmittel in Deutschland verfügbar.			Freie Kombinationstherapien mit Konservierungsmitteln in Deutschland verfügbar.
Metipranolol	Freie Kombination mit und ohne Konservierungsmittel in Deutschland verfügbar.			
Timolol	Freie und Fixdosiskombinationstherapien mit und ohne Konservierungsmittel in Deutschland verfügbar.	Freie Kombinationstherapien mit und ohne Konservierungsmittel und Fixdosiskombinationstherapien mit Konservierungsmitteln in Deutschland verfügbar.	Freie und Fixdosiskombinationstherapien mit und ohne Konservierungsmittel in Deutschland verfügbar.	Freie und Fixdosiskombinationstherapien mit Konservierungsmitteln in Deutschland verfügbar.
Anmerkungen: In Tabelle 2-5 sind im Vergleich zu Tabelle 2-4 die Betablocker Befunolol, Pindolol und Bupranolol nicht mehr aufgelistet. Befunolol und Bupranolol werden in der Lauertaxe nicht gelistet und für Pindolol sind lediglich Tabletten erhältlich, daher wird auch Pindolol ausgeschlossen. Das Prostaglandinanaloga Unoprost wird ebenfalls nicht in Tabelle 2-5 aufgenommen, da dieser Wirkstoff nicht in der Lauertaxe eingetragen ist.				

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Vor dem Hintergrund, dass die konservierungsmittelfreie FDK-TT (Taptiqom[®]) eine Fixkombinationstherapie ist, werden in der nachfolgenden Tabelle ausschließlich die in Deutschland verfügbaren Fixdosiskombinationstherapien Bimatoprost + Timolol, Latanoprost + Timolol sowie Travoprost + Timolol gelistet:

Tabelle 2-6: In Deutschland verfügbare Fixdosiskombinationsprodukte

Fixdosiskombinations therapien (Wirkstoffe)	Handelsname (Präparat ohne Konservierungsmittel)	Handelsname (Präparat mit Konservierungsmittel)
Bimatoprost + Timolol	Ganfort [®] 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen in Einzeldosisbehältnis	Ganfort [®] 0,3 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen
Latanoprost + Timolol	--	Arucom [®] 50 µg/ml + 5 mg/ml Augentropfen Glaukodoc [®] Comp 50 µg /ml + 5mg/ml Augentropfen Latano plus T STADA [®] 50 µg /ml + 5mg/ml Augentropfen Latano Q comp. [®] 50 µg /ml + 5mg/ml Augentropfen Latanomed [®] comp. 50 µg/ml + 5 mg/ml Augentropfen Latanoprost + Timolol TRB Augen- tropfen [®] Latanoprost AL comp. 50 µg /ml + 5mg/ml Augentropfen [®] Latanoprost comp 1A Pharma [®] 0,05 mg/ml + 5mg/ml Augentropfen Latanoprost [®] comp. Abz. 50 µg/ml + 5 mg/ml Augentropfen Latanoprost HEXAL [®] comp Augentropfen Latanoprost-ratiopharm [®] comp. Augentropfen LatanoTim-Vision [®] 50 µg /ml + 5 mg/ml Augentropfen Tavu [®] 50 µg/ml + 5 mg/ml Augentropfen Xalacom [®] 50 µg/ml + 5 mg/ml Augentropfen (Latanoprost + Timolol)
Tafluprost + Timolol	FDK-TT (Taptiqom [®])*	--
Travoprost + Timolol	--	DuoTrav [®] 40 µg/ml + 5 mg/ml Augentropfen (Travoprost + Timolol)
Abkürzungen: mg: Milligramm; ml: Milliliter; µg: Mikrogramm.* noch nicht in der online Version der Lauer-Taxe enthalten (Stand: Dezember 2014).; Quelle: www.lauer-fischer.de		

Die Kombinationstherapie aus Prostaglandinanaloga/Prostamid und Betablockern ist aufgrund unterschiedlicher Wirkansätze pharmakologisch vorteilhaft und bietet eine höhere Augeninnendruck (IOD) Senkung bei Patienten, bei denen eine Monotherapie nicht mehr ausreichend ist (57).

Zum Wirkmechanismus der Fixdosiskombinationspräparate wird in den jeweiligen Fachinformationen die folgende Information aufgeführt: „Die beiden Komponenten senken einen erhöhten Augeninnendruck (IOD) über komplementäre Wirkmechanismen, wobei die kombinierte Wirkung eine im Vergleich zu einer allein verabreichten Komponente stärkere Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bewirkt“ (s. z. B. (38, 63).

Weiterhin werden die Wirkmechanismen der enthaltenen Einzelwirkstoffe beschrieben.

In diesem Absatz wird der Wirkmechanismus der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) mit dem Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Präparate verglichen. FDK-TT (Taptiqom[®]) ist eine Fixdosiskombination aus einem Prostaglandinanalogon (Tafluprost) und einem Betablocker (Timolol).

Wie im Folgenden dargestellt, findet der Vergleich auf Ebene der Wirkstoffgruppen der Einzelwirkstoffe statt: Der Wirkmechanismus von Tafluprost wird mit den Wirkmechanismen der anderen Prostaglandinanaloga Latanoprost und Travoprost bzw. mit dem Wirkmechanismus des Prostamids Bimatoprost verglichen. Der Wirkmechanismus von Timolol wird mit den Wirkmechanismen anderer Betablocker (Betaxolol, Carteolol, Levobunolol und Metipranolol) verglichen.

Bimatoprost, Latanoprost und Travoprost im Vergleich zu Tafluprost

Bimatoprost ist ein synthetisches Prostamid, das eine strukturelle Ähnlichkeit zu Prostaglandin-F_{2α} aufweist, jedoch nicht über die bekannten Prostaglandinrezeptoren wirkt. Bimatoprost ahmt selektiv die Wirkungen von Prostamiden nach. Prostamide sind vor kurzem entdeckte körpereigene Substanzen. Die Struktur des Prostamidrezeptors ist noch nicht identifiziert worden (38, 63-65).

Latanoprost und Travoprost sind wie Tafluprost Prostaglandin-F_{2α}-Analoga und selektive, prostanoiden FP-Rezeptor-Agonisten (66-73).

Die Wirkmechanismen von Bimatoprost (Prostamid), Latanoprost und Travoprost ähneln dem Wirkmechanismus des Prostaglandinanalogs Tafluprost. Diese Wirkstoffe senken ebenfalls den Augeninnendruck (IOD) durch eine Steigerung des Kammerwasserabflusses. Das Kammerwasser fließt zum Großteil (85%) über den Kammerwinkel durch das Trabekelmaschenwerk in den Schlemmschen Kanal und von dort aus über episklerale Venen ab (trabekulärer Abfluss). Ein kleinerer Teil (15%) des Kammerwassers fließt über die Bindegewebsspalten des Ziliarmuskels (uveoskleraler Abfluss) in den venösen Kreislauf ab. Der Hauptmechanismus des gesteigerten Kammerwasserabflusses erfolgt bei den Prostaglandinanaloga/Prostamid über den uveoskleralen Abfluss.

Die Augeninnendruck (IOD) Senkung beginnt bei allen Wirkstoffen in einem Zeitfenster von zwei bis vier Stunden nach der ersten Anwendung. Die maximale Wirkung wird nach acht bis 12 Stunden erreicht und bleibt mindestens 24 Stunden erhalten (4, 38, 63, 64, 66-73).

Betaxolol, Carteolol, Levobunolol und Metipranolol im Vergleich zu Timolol

Betaxolol ist ein kardioselektiver beta-1-adrenerger Rezeptorblocker, der verstärkt an den Beta-1-Adrenozeptor bindet (74).

Carteolol, Levobunolol, Metipranolol und Timolol sind nicht selektive Beta-Rezeptorenblocker, sie wirken etwa gleich stark auf die Subtypen Beta-1 und Beta-2 und Beta-3 des Beta-Adrenozeptors (16, 27, 28, 75-82).

Die Wirkmechanismen der Wirkstoffe Betaxolol, Carteolol, Levobunolol, Metipranolol und Timolol sind vergleichbar. Ihre IOD-senkende Wirkung ist auf eine Senkung bzw. Hemmung der Kammerwasserproduktion zurück zu führen. Eine Steigerung des Kammerwasserabflusses wurde nicht identifiziert (16, 27, 28, 75-82).

Fazit:

Die Einzelwirkstoffe der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) Tafluprost und Timolol haben in der Gesamtschau sehr ähnliche Wirkmechanismen wie die anderen in Deutschland verfügbaren Prostaglandinanaloga (Latanoprost, Travoprost) bzw. Prostanolol (Bimatoprost) und wie die anderen Beta-Rezeptorenblocker (Betaxolol, Carteolol, Levobunolol, Metipranolol).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden [Tabelle 2-7](#) die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-7: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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.	nein	02.12.2014	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in [Tabelle 2-7](#) zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen sind aus der deutschen Fachinformation der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom[®]) mit Stand Dezember 2014 entnommen (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden

[Tabelle 2-8](#) die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-8: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet.	

Benennen Sie die den Angaben in [Tabelle 2-8](#) zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 2.1.

Für Abschnitt 2.1.1 wurden unternehmensinterne Unterlagen, die Fachinformation der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®) sowie die online Version der Lauer-Taxe über Webapo (www.lauer-fischer.de) herangezogen.

Für Abschnitt 2.1.2 wurden unternehmensinterne Unterlagen und die Fachinformation der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®) herangezogen, sowie orientierende Recherchen in Medline (über PubMed), Handrecherchen in google und google scholar im April und November 2014 durchgeführt. Des Weiteren wurden Fachinformationen aus dem Fachinfo-Service® der Roten Liste® (www.rote-liste.de) entnommen.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 2.2.

Für Abschnitt 2.2 wurde die Fachinformation der konservierungsmittelfreien FDK-TT (Taptiqom®) herangezogen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Santen Oy. Fachinformation Taptiqom®. Stand Dezember 2014. Unternehmensinterne Unterlagen.
2. Erb C, Lanzl I, Seidova S-F, Kimmich F. Preservative-Free Tafluprost 0.0015% in the Treatment of Patients with Glaucoma and Ocular Hypertension. *Advances in Therapy*. 2011;28(7):575-85.
3. Hommer A, Ramez OM, Burchert M, Kimmich F. IOP-lowering efficacy and tolerability of preservative-free tafluprost 0.0015% among patients with ocular hypertension or glaucoma. *Current Medical Research & Opinion*. 2010;26(8):1905-13.
4. Santen Oy. Fachinformation TAFLOTAN®. Stand Januar 2013. Berlin: Rote Liste Service GmbH.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

5. Santen Oy. CONFIDENTIAL REGULATORY DOCUMENT: Tafluprost 15 microgram/m and Timolol 5 mg/ml eye drops in single-dose container. 2.5 clinical overview. 2014.
6. Ermis SS. Differential pharmacology and clinical utility of preservative-free tafluprost in the treatment of ocular hypertension and glaucoma. *Clinical Ophthalmology*. 2012;6:673-8.
7. Schultz C. Tafluprost for the Reduction of Interocular Pressure in Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. *Ophthalmology and Eye Diseases*. 2011;3:13-9.
8. Takagi Y, Nakajima T, Shimazaki A, Kageyama M, Matsugi T, Matsumura Y, et al. Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, as an ocular hypotensive drug. *Experimental Eye Research*. 2004;78:767-76.
9. Hata AN, Breyer RM. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: Multiple roles in inflammation and immune modulation. *Pharmacology & Therapeutics*. 2004;103.
10. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011;31(5):986-1000.
11. European Medicines Agency. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. DuoTrav (Travoprost/Timolol): EMA/502114/2010. [Zuletzt abgerufen am 03.12.2014]. Online verfügbar unter: <http://www.ema.europa.eu>.
12. Netland PA, Landry T, Sullivan EK, Andrew R, Silver L, Weiner A, et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *American Journal of Ophthalmology*. 2001;132(4):472-84.
13. Reyngold E, Siebert S. Prostaglandinanaloga zur Glaukomtherapie. *Fortbildungstelegramm Pharmazie*. 2013;7(3):75-91.
14. Toris CB, Gabelt BT, Kaufman PL. Update on the Mechanism of Action of Topical Prostaglandins for Intraocular Pressure Reduction. *Survey of Ophthalmology*. 2008;53(Suppl 1):S107-S20.
15. The Metabolomics Innovation Centre. DrugBank: Timolol. [Zuletzt abgerufen am 16.09.2014]. Online verfügbar unter: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00373>. 2005.
16. Bausch & Lomb GmbH, Dr. Mann Pharma. Fachinformation TimoEDO® 0,25 %/0,5 %. Stand Dezember 2008. Berlin: Rote Liste Service GmbH.
17. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2004;25(15):1341-62.
18. Griffin Perry P, Schubert-Zsilaez M, Stark H. Gemeinsamkeiten und Unterschiede: Hemmstoffe von Beta-Adrenozeptoren. *Pharma Unserer Zeit*. 2004;33(6):8.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

19. Taira CA, Carranza A, Mayer M, Di Verniero C, Opezzo JA, Hocht C. Therapeutic implications of beta-adrenergic receptor pharmacodynamic properties. *Current Clinical Pharmacology*. 2008;3(3):174-84.
20. Dietlein TS, Hermann MM, Jordan JF. Medikamentöse und chirurgische Therapie des Glaukoms. *Deutsches Ärzteblatt*. 2009;106(37):597-606.
21. Schlote T. Wirkmechanismen, klinisches Profil und Stellenwert von Betablockern in der antiglaukomatösen Therapie. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2013;230:120-6.
22. Coakes RL, Brubaker RF. The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure. In the normal eye. *Archives of Ophthalmology*. 1978;96(11):2045-8.
23. Neufeld AH, Bartels SP, Liu JHK. Laboratory and Clinical Studies on the Mechanism of Action of Timolol. *Survey of Ophthalmology*. 1983;28(Suppl):286-90.
24. Schenker HI, Yablonski ME, Podos SM, Linder L. Fluorophotometric Study of Epinephrine and Timolol in Human Subjects. *Archives of Ophthalmology*. 1981;99:1212-6.
25. Zimmerman TJ, Harbin R, Pett M, Kaufman HE. Timolol and facility of outflow. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1977;16(7):623-4.
26. Santen Oy. Fachinformation TAFLOTAN® sine. Stand November 2012. Berlin: Rote Liste Service GmbH.
27. Dr. Winzer Pharma GmbH. Fachinformation Tim®-Ophtal® sine. Stand Dezember 2008. Berlin: Rote Liste Service GmbH.
28. Dr. Winzer Pharma GmbH. Fachinformation Tim®-Ophtal®. Stand Juni 2011. Berlin: Rote Liste Service GmbH.
29. van der Linde K, Lux G, Wasem J. Studie zur Versorgungssituation bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Erwachsenen in Deutschland. Institut für Betriebswirtschaft und Volkswirtschaftslehre (IBES). [Zuletzt abgerufen am 10.10.2014]. Online verfügbar unter: <http://www.wiwi.uni-due.de/forschung/publikationen/ibes-diskussionsbeitraege> Essen2014.
30. European Glaucoma Society (EGS). Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th Edition. [Zuletzt abgerufen am 05.12.2014]. Online verfügbar unter: http://www.eugs.org/eng/EGS_guidelines4.asp. 2014.
31. Lohse M. Ophthalmika. In: Herausgeber: Schwabe U/Paffrah D: Arzneiverordnungsreport 2014. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin Heidelberg Springer Verlag. 2014.
32. Santen Oy. CONFIDENTIAL REGULATORY DOCUMENT: Clinical study report (201050): A phase III, randomized, double-masked, 6-month clinical study to compare the efficacy and safety of the preservative-free fixed dose combination of tafluprost

- 0,0015% and timolol 0,5% eye drops to those of tafluprost 0,0015% and timolol 0,5% eye drops given as individual monotherapies in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. 2013.
33. Santen Oy. CONFIDENTIAL REGULATORY DOCUMENT: Clinical study report (201051): A phase III, randomized, double-masked, 6-month clinical study to compare the efficacy and safety of the preservative free fixed dose combination of tafluprost 0,0015% and timolol 0,5% eye drops to those of tafluprost 0,0015% and timolol 0,5% eye drops given concomitantly in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. 2012.
 34. Hollo G, Hommer A, Anton Lopez A, Ropo A. Efficacy, safety, and tolerability of preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015%/timolol 0.5% versus concomitant use of the ingredients. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2014;30(6):468-75.
 35. Hamacher T, Airaksinen J, Saarela V, Liinamaa MJ, Richter U, Ropo A. Efficacy and safety levels of preserved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertension: results from a pharmacodynamics analysis. *Acta ophthalmologica Supplement*. 2008;242:14-9.
 36. Pantcheva MB, Seibold LK, Awadallah NS, Kahook MY. Tafluprost: a novel prostaglandin analog for treatment of glaucoma. *Advances in Therapy*. 2011;28(9):707-15.
 37. de Jong C, Stolwijk T, Kuppens E, de Keizer R, van Best J. Topical timolol with and without benzalkonium chloride: epithelial permeability and autofluorescence of the cornea in glaucoma. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 1994;232(4):221-4.
 38. Allergan Pharmaceuticals Ireland. Fachinformation Lumigan® 0,3 mg/ml Augentropfen. Stand Dezember 2013. Berlin: Rote Liste Service GmbH.
 39. Chrai SS, Makoid MC, Eriksen SP, Robinson JR. Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1974;63(3):333-8.
 40. Tasli H, Cosar G. Microbial contamination of eye drops. *Central European Journal of Public Health*. 2001;9(3):162-4.
 41. Rasmussen CA, Kaufman PL, Kiland JA. Benzalkonium chloride and glaucoma. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2014;30(2-3):163-9.
 42. Kastelan S, Tomic M, Metez Soldo K, Salopek-Rabatic J. How ocular surface disease impacts the glaucoma treatment outcome. *BioMed research international*. 2013;2013:696328.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

43. Rossi GC, Pasinetti GM, Scudeller L, Raimondi M, Lanteri S, Bianchi PE. Risk factors to develop ocular surface disease in treated glaucoma or ocular hypertension patients. *European Journal of Ophthalmology*. 2013;23(3):296-302.
44. Leung EWM, F.A.; Weinreb, R.N. Prevalence of Ocular Surface Disease in Glaucoma Patients. *Journal of Glaucoma*. 2008;17:350-5.
45. National Institute for Health and Clinical Excellence. Glaucoma: Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension. National Collaborating Centre for Acute Care at The Royal College of Surgeons of England. [Zuletzt abgerufen am 03.12.2014]. Online verfügbar unter: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg85>. 2009.
46. Santen Oy. UNTERNEHMENSINTERNE UNTERLAGEN. Fotos von gesunden Augen und Augen mit Augenoberflächenerkrankung (OSD). 2014.
47. Pisella P, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *British Journal of Ophthalmology*. 2002;86(4):418-23.
48. Messmer EM. Konservierungsmittel in der Ophthalmologie. *Der Ophthalmologe*. 2012;109(11):1064-70.
49. Baratz KH, Nau CB, Winter EJ, McLaren JW, Hodge DO, Herman DC, et al. Effects of glaucoma medications on corneal endothelium, keratocytes, and subbasal nerves among participants in the ocular hypertension treatment study. *Cornea*. 2006;25(9):1046-52.
50. Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N, Brignole-Baudouin F, Kaarniranta K, Leino M, et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(3):329-36.
51. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *European Journal of Ophthalmology*. 2007;17(3):341-9.
52. Boimer C, Birt CM. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: The PESO study. *Journal of Glaucoma*. 2013;22(9):730-5.
53. Grehn F. *Augenheilkunde*. 31. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.
54. Vogel A, Pfeiffer N, Schwenn O. Patientencompliance in der Glaukomtherapie. *Der Ophthalmologe*. 2002;99(12):964-72.
55. Buchan JC, Siddiqui S, Gilmour D. Once daily drop regimes help reduce involuntary non-compliance. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2007;245(2):327-8.
56. Friedman DS, Quigley HA, Gelb L, Tan J, Margolis J, Shah SN, et al. Using pharmacy claims data to study adherence to glaucoma medications: methodology and findings of

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- the Glaucoma Adherence and Persistency Study (GAPS). *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2007;48(11):5052-7.
57. Hommer A. Stellenwert der Kombinationstherapie in der medikamentösen Glaukombehandlung. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2012;230(2):133-40.
58. Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surgery*. 1995;26(3):233-6.
59. Blondin C, Hamard P, Cholley B, Haeffner-Cavaillon N, Baudouin C. In vitro effects of preserved or preservative-free antiglaucoma medications on human complement system. *Current Eye Research*. 2003;27(4):253-9.
60. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014. Herausgeber: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Berlin. [Zuletzt abgerufen am 16.09.2014]. Online verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2014/atc-ddd-amtlich-2014.pdf>. 2014.
61. National Institute for Health and Clinical Excellence. NHMRC Guidelines - For the screening, prognosis, diagnosis, management and prevention of glaucoma 2010. National Health and Medical Research Council. [Zuletzt abgerufen am 03.12.2014]. Online verfügbar unter: <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/cp113-cp113b>. 2010.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs.1 AM-Nutzen-V - Beratungsanforderung 2013-B-031. Oktober 2013.
63. Allergan Pharmaceuticals Ireland. Fachinformation Lumigan® 0,1 mg/ml Augentropfen. Stand Dezember 2013. Berlin: Rote Liste Service GmbH.
64. Allergan Pharmaceuticals Ireland. Fachinformation Lumigan® 0,3 mg/ml Augentropfen, im Einzeldosisbehältnis. Stand Dezember 2013. Berlin: Rote Liste Service GmbH.
65. Brubaker RF. Mechanism of Action of Bimatoprost (Lumigan). *Survey of Ophthalmology*. 2001;45(Suppl 4):S347-S51.
66. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Latanoprost AbZ 50 Mikrogramm/ml Augentropfen. Stand Oktober 2012. Berlin: Rote Liste Service GmbH.
67. Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Latanoprost Heumann 50 Mikrogramm/ml Augentropfen. Stand Juni 2012. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2012.
68. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Latanoprost Pfizer 50 Mikrogramm/ml Augentropfen. Stand Juni 2014.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

69. Ursapharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Latanoprost-POS 50 Mikrogramm/ml. Stand Dezember 2011. Berlin: Rote Liste Service GmbH.
70. ratiopharm GmbH. Fachinformation Latanoprost-ratiopharm® 50 Mikrogramm/ml Augentropfen. Stand Februar 2013. Berlin: Rote Liste Service GmbH.
71. Dr. Winzer Pharma GmbH, Dr. Mann Pharma. Fachinformation Latan-Ophtal®. Stand Juli 2011. Berlin: Rote Liste Service GmbH.
72. Alcon Laboratories (UK) Ltd. Fachinformation Travatan®. Stand Juli 2013. Berlin: Rote Liste Service GmbH.
73. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Latanomed® 50 Mikrogramm/ml Augentropfen. Stand März 2012. Berlin: Rote Liste Service GmbH.
74. Alcon Pharma GmbH. Fachinformation Betoptima® Augentropfen 5mg/ml. Stand Mai 2013. Berlin: Rote Liste Service GmbH.
75. Bausch & Lomb GmbH, Dr. Mann Pharma. Fachinformation Arutimol® Augentropfen 0,25%/- 0,5%. Stand Dezember 2008. Berlin: Rote Liste Service GmbH.
76. Bausch & Lomb GmbH, Dr. Mann Pharma. Fachinformation Arutimol® uno Augentropfen. Stand Dezember 2008. Berlin: Rote Liste Service GmbH.
77. Bausch & Lomb GmbH, Dr. Mann Pharma. Fachinformation Timomann®. Stand Juni 2011. Berlin: Rote Liste Service GmbH.
78. Ursapharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Timo-COMOD® 0,1%/ 0,25%/ 0,5%. Stand September 2011. Berlin: Rote Liste Service GmbH.
79. The Metabolomics Innovation Centre. DrugBank: Carteolol. [Zuletzt abgerufen am 16.09.2014]. Online verfügbar unter: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00521>. 2005.
80. Allergan Pharmaceuticals Ireland. Fachinformation VISTAGAN® Liquifilm® 0,1% Augentropfen. Stand September 2012. Berlin: Rote Liste Service GmbH.
81. Allergan Pharmaceuticals Ireland. Fachinformation VISTAGAN® Liquifilm® 0,5 %/0,5 % O.K. Augentropfen. Stand Januar 2014. Berlin: Rote Liste Service GmbH.
82. Bausch & Lomb GmbH, Dr. Mann Pharma. Fachinformation Betamann® 0,1%/ 0,3%/ 0,6%. Stand März 2011. Berlin: Rote Liste Service GmbH.