

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Taptiqom® 15 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung 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.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält etwa 0,04 mg Phosphate pro Tropfen entsprechend 1,3 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Augentropfen, Lösung 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 der Anwendung 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 Behältnis 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 bronchiales Asthma 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.

**Herzkrankungen**

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 Au-

geninnendruck bei einem Engwinkelglaukom zu verringern, sollten 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.

#### **Choroidea-Abhebung**

Eine Abhebung der Choroidea 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, gelbbraun 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, Lösung 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. verlangsamer 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 Lebensstage 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	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle 1

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:

Siehe Tabellen 2 und 3

Sehr selten wurden bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen Fälle von Kalkablagerungen in der Hornhaut 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: <http://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.

**Tabelle 1: Taptiqom (Tafluprost/Timolol-Kombination)**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Gelegentlich	Kopfschmerzen
<b>Augenerkrankungen</b>	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

**Tabelle 2: Tafluprost**

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

**Tabelle 3: Timolol**

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

## 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-Prostanoidrezeptor. Studien zur Pharmakodynamik bei Affen zeigen, dass Tafluprost den Augeninnendruck senkt, indem es den uveoskleralen Abfluss von Kammerwasser verstärkt.

Timololmaleat ist ein nichtselektiver Beta-rezeptorenblocker. Der genaue Wirkmechanismus von Timololmaleat bei der Senkung des Augeninnendrucks ist noch nicht bekannt. Tonografische und fluorimetrische 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 (zwei-

mal täglich) an den Untersuchungen nach 6 Wochen, nach 3 Monaten (primärer Wirksamkeitseindpunkt) 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:  $5750 \pm 2440$  pg·h/ml; Taptiqom:  $4560 \pm 2980$  pg·h/ml) und die mittleren  $C_{max}$ -Werte (Monotherapie:  $1100 \pm 550$  pg/ml; Taptiqom:  $840 \pm 520$  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  $^3\text{H}$ -Tafluprost (0,005 % Augentropfen; 5  $\mu\text{l}$ /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  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -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  $C_{\text{max}}$  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 embryofötalen 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 ( $2^{\circ}\text{C}$ – $8^{\circ}\text{C}$ ).  
Nach dem Öffnen des Folienbeutels:

- Das Einzeldosisbehältnis im Folienbeutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Nicht über  $25^{\circ}\text{C}$  lagern.
- Das geöffnete Einzeldosisbehältnis mit der eventuell verbliebenen Restmenge sofort nach der Anwendung werfen.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Folgende Packungsgrößen sind erhältlich:  
30  $\times$  0,3 ml Einzeldosisbehältnisse und  
90  $\times$  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

89952.00.00

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
02. Dezember 2014  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
04. November 2019

### 10. STAND DER INFORMATION

09/2020

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt