

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Taptiqom 15 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat: 15 microgram tafluprost en 5 mg timolol (als maleaat).

Eén verpakking voor eenmalig gebruik (0,3 ml) oogdruppels, oplossing bevat 4,5 microgram tafluprost en 1,5 mg timolol.

Eén druppel (ongeveer 30 microliter) bevat ongeveer 0,45 microgram tafluprost en 0,15 mg timolol.

Hulpstof met bekend effect: Eén ml oogdruppels, oplossing bevat 1,3 mg fosfaten en één druppel bevat ongeveer 0,04 mg fosfaten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik (oogdruppels).

Een heldere, kleurloze oplossing met een pH van 6,0-6,7 en een osmolaliteit van 290-370 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vermindering van de intra-oculaire druk (IOD) bij volwassen patiënten met openkamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie, die onvoldoende reageren op een topische monotherapie met bètablokkers of prostaglandineanalogen, en die een combinatietherapie nodig hebben, en die voordeel zouden hebben van oogdruppels zonder conserveringsmiddel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen behandeling is eenmaal daags één oogdruppel in de conjunctivaalzak van het (de) aangedane oog (ogen).

Indien één dosis is overgeslagen, moet de behandeling worden voortgezet met de volgende dosis, zoals gepland. De dosis mag niet meer zijn dan één druppel per dag in het (de) aangedane oog (ogen). Taptiqom is een steriele oplossing zonder conserveringsmiddel, verpakt in een verpakking voor eenmalig gebruik. Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Eén verpakking is voldoende om beide ogen te behandelen. De niet-gebruikte oplossing moet onmiddellijk na gebruik worden weggegooid.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Taptiqom bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Taptiqom wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Gebruik bij ouderen

Aanpassing van de dosering bij oudere patiënten is niet nodig.

Gebruik bij nier-/leverfunctiestoornis

Tafluprost en timolol oogdruppels zijn niet onderzocht bij patiënten met een nier-/leverfunctiestoornis en daarom moet Taptiqom bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt.

Wijze van toediening

Oculair gebruik

Om het risico van donkere verkleuring van de huid van het ooglid te verminderen, moet de patiënt eventuele overtollige oplossing van de huid afvegen.

Bij gebruikmaking van nasolacrimale occlusie of bij het sluiten van de oogleden gedurende 2 minuten, is de systemische absorptie verminderd. Dit kan leiden tot een afname van systemische bijwerkingen en een toename van lokale activiteit.

Als er meer dan één topisch oogheelkundig geneesmiddel wordt gebruikt, moeten deze geneesmiddelen met een tussenperiode van minstens 5 minuten worden toegediend.

Contactlenzen moeten worden verwijderd vóór instillatie van de oogdruppels en kunnen na 15 minuten opnieuw ingedaan worden.

Patiënten moeten geïnstrueerd worden dat ze moeten vermijden dat de verpakking in aanraking komt met het oog of omringende structuren, omdat dit letsel aan het oog kan veroorzaken (zie instructies voor gebruik).

Patiënten moeten ook worden geïnstrueerd dat oculaire oplossingen, indien ze niet correct worden gehanteerd, gecontamineerd kunnen raken door vaak voorkomende bacteriën waarvan bekend is dat ze ooginfecties veroorzaken. Ernstig letsel aan het oog en daaruit voortvloeiend verlies van gezichtsvermogen kunnen het gevolg zijn van het gebruik van gecontamineerde oplossingen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Reactieve luchtwegaandoening, waaronder bronchiaal astma, of een voorgeschiedenis van bronchiaal astma, ernstig chronisch obstructief longlijden.

Sinusbradycardie, sickssinussyndroom, waaronder sinoatriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok dat niet onder controle is met een pacemaker. Manifest hartfalen, cardiogene shock.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Systemische effecten:

Net zoals andere topisch aangebrachte oogheelkundige middelen, worden tafluprost en timolol systemisch geabsorbeerd. Vanwege de bèta-adrenerge component timolol kunnen dezelfde typen van cardiovasculaire, pulmonale en andere bijwerkingen optreden, zoals is waargenomen met systemische bèta-adrenerge blokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische toediening van een oogheelkundig middel is lager dan bij systemische toediening. Zie rubriek 4.2 voor een vermindering van de systemische absorptie.

Hartaandoeningen:

Bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening (bijvoorbeeld coronaire hartaandoening, Prinzmetal-angina en hartfalen) en met hypotensie moet een behandeling met bètablokkers zorgvuldig worden beoordeeld en moet een behandeling met andere werkzame stoffen overwogen worden.

Patiënten met een cardiovasculaire aandoening moeten worden opgevolgd voor tekenen van verergering van die aandoeningen en voor bijwerkingen.

Als gevolg van het negatieve effect van bètablokkers op de geleidingstijd mogen bètablokkers alleen met de nodige voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met eerstegraads hartblok.

Bloedvataandoeningen:

Patiënten met een ernstige verstoring/stoornis van de perifere bloedsomloop (d.w.z. ernstige vormen van de ziekte van Raynaud of het syndroom van Raynaud) moeten met de nodige voorzichtigheid worden behandeld.

Ademhalingsstelselaandoeningen:

Reacties van het ademhalingsstelsel, waaronder overlijden als gevolg van bronchospasme bij patiënten met astma, zijn gemeld na toediening van sommige oogheelkundige bètablokkers. Taptiqom moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met licht/matig chronisch obstructief longlijden (COPD) en mag alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Hypoglykemie/diabetes:

Bètablokkers moeten met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten die vatbaar zijn voor spontane hypoglykemie of bij patiënten met labiele diabetes, omdat bètablokkers de tekenen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren.

Bètablokkers kunnen ook de tekenen van hyperthyreoïdie maskeren. Abrupte stopzetting van een behandeling met een bètablokker kan een verergering van symptomen uitlokken.

Aandoeningen van de cornea:

Oogheelkundige bètablokkers kunnen tot droge ogen leiden. Patiënten met een aandoening van de cornea moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

Andere bètablokkers:

Het effect op de intra-oculaire druk of de bekende effecten van systemische bètablokkade kan versterkt worden wanneer timolol (een component van Taptiqom) wordt gegeven aan patiënten die al een systemische bètablokker krijgen. De reactie van deze patiënten moet nauwlettend worden opgevolgd. Het gebruik van twee topische β -adrenerge blokkers wordt niet aanbevolen.

Geslotenkamerhoekglaucoom:

Bij patiënten met geslotenkamerhoekglaucoom heeft de behandeling als onmiddellijke doelstelling de hoek opnieuw te openen. Hiervoor moet de pupil met een mioticum worden vernauwd. Timolol heeft weinig of geen effect op de pupil. Wanneer timolol wordt gebruikt voor het verminderen van verhoogde intra-oculaire druk bij geslotenkamerhoekglaucoom, moet het met een mioticum worden gebruikt en niet alleen.

Anafylactische reacties:

Bij inname van een bètablokker kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of een voorgeschiedenis van een ernstige anafylactische reactie op diverse allergenen meer reageren op herhaalde blootstelling aan dergelijke allergenen en niet reageren op de gebruikelijke doses van adrenaline, wat gebruikt wordt voor de behandeling van anafylactische reacties.

Loslating van de choroidea:

Loslating van de choroidea is gemeld bij toediening van een waterige suppressieve behandeling (bijvoorbeeld timolol, acetazolamide) na filtratieprocedures.

Anesthesie tijdens chirurgische ingrepen:

Bètablokkerende oogheelkundige preparaten kunnen de effecten blokkeren van een systemische bèta-agonist, bijvoorbeeld adrenaline. De anesthesist moet ervan op de hoogte worden gebracht wanneer de patiënt timolol krijgt.

Vóór aanvang van de behandeling moeten patiënten worden geïnformeerd over de mogelijkheid van wimpergroei, donker verkleuren van de huid van het ooglid en toegenomen irispigmentatie, die verband houden met behandeling met tafluprost. Sommige van deze veranderingen kunnen blijvend zijn en kunnen leiden tot verschillen in uiterlijk tussen de ogen wanneer slechts één oog wordt behandeld.

De verandering van irispigmentatie treedt langzaam op en kan gedurende enkele maanden onopgemerkt blijven. De verandering van oogkleur wordt voornamelijk gezien bij patiënten met gemengd gekleurde irissen, bijvoorbeeld blauw-bruin, grijs-bruin, geel-bruin en groen-bruin. Als er slechts één oog behandeld wordt, is er een duidelijk risico op levenslange heterochromie tussen de ogen.

Op plekken waar de huid herhaaldelijk in contact komt met tafluprost-oplossing bestaat de mogelijkheid van haargroei.

Er is geen ervaring met tafluprost bij neovasculair, geslotenkamerhoek-, nauwekamerhoek- of congenitaal glaucoom. Er is slechts beperkte ervaring met tafluprost bij afakiepatiënten en bij pigmentaire of pseudo-exfoliatieve glaucomen.

Voorzichtigheid moet worden betracht als tafluprost gebruikt wordt bij afakiepatiënten, pseudofakiepatiënten met een gescheurd achterse lenskapsel of voorste oogkamerlenzen, of bij patiënten met bekende risicofactoren voor cystoïd maculair oedeem of iritis/uveïtis.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

De kans bestaat dat bijkomende effecten optreden, die leiden tot hypotensie en/of uitgesproken bradycardie wanneer een oogheelkundige bètablokkeroplossing tegelijkertijd wordt toegediend met orale calciumkanaalblockers, bèta-adrenerge blokkers, antiaritmica (waaronder amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphicomimetica, guanethidine.

Orale β -adrenerge blokkers kunnen de *rebound* hypertensie, die mogelijk volgt na stopzetting van clonidine, verergeren.

Versterkte systemische bètablokkade (bijvoorbeeld tragere hartslag, depressie) is gemeld tijdens een combinatiebehandeling met CYP2D6-remmers (bijvoorbeeld kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol.

Mydriase als gevolg van gelijktijdig gebruik van oogheelkundige bètablokkers en adrenaline (epinefrine) zijn af en toe gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Taptiqom bij zwangere vrouwen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Taptiqom.

Taptiqom mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk (als er geen andere behandelopties beschikbaar zijn).

Tafluprost:

Er zijn geen toereikende gegevens voor het gebruik van tafluprost bij zwangere vrouwen. Tafluprost kan schadelijke farmacologische effecten op de zwangerschap en/of de foetus/pasgeborene hebben. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Timolol:

Er zijn geen toereikende gegevens voor het gebruik van timolol bij zwangere vrouwen. Timolol mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Zie rubriek 4.2 voor een vermindering van de systemische absorptie.

Uit epidemiologisch onderzoek zijn geen effecten van misvorming gebleken, maar ze tonen wel een risico aan voor groeiachterstand in de baarmoeder, wanneer bètablokkers oraal worden toegediend. Bovendien zijn tekenen en symptomen van bètablokkade (bijvoorbeeld bradycardie, hypotensie, ademhalingsnood en hypoglykemie) waargenomen bij de pasgeborene wanneer bètablokkers tot aan de bevalling werden toegediend. Als Taptiqom tot aan de bevalling wordt toegediend, moet de pasgeborene tijdens de eerste levensdagen nauwlettend worden opgevolgd.

Borstvoeding

Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doses van timolol in oogdruppels is het echter niet waarschijnlijk dat voldoende hoeveelheden in de moedermelk aanwezig zouden zijn om klinische symptomen van bètablokkade op te wekken bij de zuigeling. Zie rubriek 4.2 voor een vermindering van de systemische absorptie.

Het is niet bekend of tafluprost en/of zijn metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat tafluprost en/of zijn metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Bij therapeutische doses van tafluprost in oogdruppels is het echter niet waarschijnlijk dat voldoende hoeveelheden in de moedermelk aanwezig zouden zijn om klinische symptomen op te wekken bij de zuigeling.

Uit voorzorg wordt borstvoeding niet aanbevolen indien behandeling met Taptiqom vereist is.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van Taptiqom op de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen door Taptiqom. Indien bijwerkingen, zoals tijdelijk wazig zien, optreden bij instillatie, mag de patiënt geen voertuig besturen of machines bedienen tot de patiënt zich goed voelt en een helder gezichtsvermogen heeft.

4.8 Bijwerkingen

In klinisch onderzoek zijn meer dan 484 patiënten behandeld met Taptiqom. De meest frequent gerapporteerde aan de behandeling gerelateerde bijwerking was conjunctivale/oculaire hyperemie. Het kwam voor bij ongeveer 7% van de patiënten die deelnamen aan de klinische onderzoeken in Europa, was in de meeste gevallen mild en ging bij 1,2% van de patiënten gepaard met stopzetting van de behandeling.

De bijwerkingen die zijn gemeld in de klinische onderzoeken met Taptiqom waren beperkt tot die welke eerder zijn gemeld voor een van de afzonderlijke werkzame stoffen tafluprost of timolol. In de klinische onderzoeken zijn geen nieuwe bijwerkingen specifiek voor Taptiqom waargenomen. De

meeste bijwerkingen die zijn gemeld, waren oculaire bijwerkingen, mild of matig ernstig en geen enkele bijwerking was ernstig.

Net zoals andere topisch aangebrachte oogheelkundige middelen, worden tafluprost en timolol systemisch geabsorbeerd. Dit kan soortgelijke bijwerkingen veroorzaken zoals die worden waargenomen met systemische bètablokkers. De incidentie van systemische bijwerkingen na topische toediening van een oogheelkundig middel is lager dan bij systemische toediening. De vermelde bijwerkingen omvatten bijwerkingen die binnen de klasse van oogheelkundige bètablokkers worden waargenomen.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met Taptiqom tijdens klinisch onderzoek (binnen elke frequentiegroepering worden bijwerkingen gegeven in afnemende volgorde van frequentie). De frequentie van de hieronder vermelde mogelijke bijwerkingen wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100, < 1/10$
Soms	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Zeer zelden	$< 1/10.000$
Niet bekend	De frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Taptiqom (combinatie tafluprost/timolol)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Hoofdpijn.
Oogaandoeningen	Vaak	Conjunctivale/oculaire hyperemie, pruritus van het oog, oogpijn, verandering van wimpers (toegenomen lengte, dikte en aantal wimpers), verkleuring van wimpers, oogirritatie, gevoel van vuiltje in de ogen, wazig zien, fotofobie.
	Soms	Abnormaal gevoel in oog, droog oog, oculair ongemak, conjunctivitis, erytheem van ooglid, oogallergie, ooglidoedeem, oppervlakkige keratitis punctata, toegenomen traanvorming, ontsteking van voorste oogkamer, asthenopie, blefaritis.

Bijkomende bijwerkingen die zijn waargenomen met een van de werkzame stoffen (tafluprost of timolol) en die ook met Taptiqom kunnen optreden, worden hieronder vermeld:

Tafluprost

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Oogaandoeningen	Verminderde gezichtsscherpte, toegenomen irispigmentatie, blefarale pigmentatie, conjunctivaal oedeem, oogafscheiding, cellen in de voorste oogkamer, opflakking voorste oogkamer, allergische conjunctivitis, conjunctivale pigmentatie, conjunctivale follikels, verdieping van ooglid sulcus, iritis/uveïtis, macula-oedeem/cystoïd macula-oedeem.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hypertrichose van het ooglid.
Ademhalingsstelselaandoeningen	Verergering van astma, dyspneu.

Timolol

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Tekenen en symptomen van allergische reacties, waaronder angio-oedeem, urticaria, gelokaliseerde en gegeneraliseerde rash, anafylaxie, pruritus.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie.
Psychische stoornissen	Depressie, insomnia, nachtmerries, geheugenverlies, zenuwachtigheid, hallucinatie.
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, syncope, paresthesie, toegenomen tekenen en symptomen van myasthenia gravis, cerebrovasculair accident, cerebrale ischemie.
Oogaandoeningen	Keratitis, verminderde gevoeligheid van cornea, visuele stoornissen waaronder refractieve veranderingen (in sommige gevallen als gevolg van stopzetting van behandeling met een mioticum), ptosis, diplopie, loslating van choroïdea na filtratiechirurgie (zie Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik 4.4), tranen, erosie van cornea.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus.
Hartaandoeningen	Bradycardie, borstkaspijn, hartkloppingen, oedeem, aritmie, congestief hartfalen, hartstilstand, hartblok, atrioventriculair blok, hartfalen.
Bloedvataandoeningen	Hypotensie, claudicatio, fenomeen van Raynaud, koude handen en voeten.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu, bronchospasme (voornamelijk bij patiënten met vooraf bestaande bronchospastische ziekte), ademhalingsfalen, hoesten.

Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid, dyspepsie, diarree, droge mond, dysgeusie, abdominale pijn, braken.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia, psoriasiforme rash of exacerbatie van psoriasis, huiduitslag.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Systemische lupus erythematoses, myalgie, artropathie.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Ziekte van Peyronie, verminderd libido, seksuele dysfunctie.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie/vermoeidheid, dorst.

Er zijn zeer zelden gevallen van corneacalcificatie gemeld in samenhang met het gebruik van fosfaathoudende oogdruppels bij sommige patiënten met significant beschadigde corneas.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Een topische overdosering met tafluprost zal waarschijnlijk niet voorkomen of verband houden met toxiciteit.

Er zijn meldingen geweest van onbedoelde overdosering met timolol die leidde tot systemische effecten die vergelijkbaar zijn met de effecten die zijn waargenomen met systemische bèta-adrenerge blokkers, zoals duizeligheid, hoofdpijn, kortademigheid, bradycardie, bronchospasme en hartstilstand (zie ook rubriek 4.8).

Indien overdosering met Taptiqom optreedt, moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend zijn. Timolol kan niet gemakkelijk worden gedialyseerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiglaucoompreparaten en miotica, bètablokkers, ATC-code: S01ED51

Werkingsmechanisme

Taptiqom is een vaste combinatie van twee werkzame stoffen, tafluprost en timolol. Deze twee werkzame stoffen verlagen de intra-oculaire druk (IOD) aan de hand van aanvullende werkingsmechanismen en de gecombineerde resultaten van het effect bij bijkomende vermindering van de IOD was vergelijkbaar met beide stoffen alleen.

Tafluprost is een gefluoreerd analogon van prostaglandine F_{2α}. Tafluprostzuur, de biologisch actieve metaboliet van tafluprost, is een uitermate krachtige en selectieve agonist van de humane prostanoid-FP-receptor. Farmacodynamische studies bij apen duiden erop dat tafluprost de intra-oculaire druk reduceert door de uveosclerale afvoer van kamerwater te vergroten.

Timololmaleaat is een niet-selectieve bèta-adrenerge-receptorblokker. Het precieze werkingsmechanisme van timololmaleaat bij het verlagen van de intra-oculaire druk is op dit moment nog niet duidelijk vastgesteld, hoewel een fluoresceïneonderzoek en tonografische onderzoeken erop duiden dat de belangrijkste werking mogelijk verband houdt met de verminderde vorming van kamerwater. In bepaalde onderzoeken werd echter eveneens een lichte verhoging van de afvoer van kamerwater vastgesteld.

Klinische werkzaamheid

In een 6 maanden durend onderzoek (n=400) bij patiënten met openkamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie en een gemiddelde, niet-behandelde IOD tussen 24 en 26 mmHg werd het verlagende effect van Taptiqom (eenmaal daags 's ochtends) op de IOD vergeleken met de gelijktijdige toediening van 0,0015% tafluprost (eenmaal daags 's ochtends) en 0,5% timolol (tweemaal daags). Bij alle tijdpunten en bezoeken was Taptiqom niet-inferieur ten opzichte van het effect van gelijktijdig gebruik van 0,0015% tafluprost en 0,5% timolol, waarbij de algemeen gebruikte marge voor niet-inferioriteit 1,5 mmHg was. De gemiddelde daling van de IOD overdag ten opzichte van de uitgangssituatie bedroeg 8 mmHg in beide groepen bij het primaire eindpunt van 6 maanden (dalingen varieerden tussen 7 en 9 mmHg in beide groepen op de verschillende tijdpunten overdag tijdens de onderzoeksbezoeken).

In een ander 6 maanden durend onderzoek (n=564) werd Taptiqom vergeleken met de respectieve monotherapieën bij patiënten met openkamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie en een gemiddelde niet-behandelde IOD tussen 26 en 27 mmHg. Patiënten die onvoldoende onder controle waren met ofwel 0,0015% tafluprost (IOD 20 mmHg of hoger tijdens behandeling) of 0,5% timolol (IOD 22 mmHg of hoger tijdens behandeling) werden gerandomiseerd naar behandeling met Taptiqom of dezelfde monotherapie. De gemiddelde daling van de IOD overdag van Taptiqom was statistisch superieur ten opzichte van die van tafluprost dat eenmaal daags 's ochtends werd gegeven of timolol dat tweemaal daags werd gegeven, bij bezoeken na 6 weken, 3 maanden (primaire eindpunt voor de werkzaamheid) en 6 maanden. De gemiddelde daling van de IOD overdag van Taptiqom na 3 maanden ten opzichte van de aanvangssituatie bedroeg 9 mmHg, in vergelijking met 7 mmHg die werd waargenomen voor beide monotherapieën. Dalingen van de IOD met Taptiqom op de verschillende tijdpunten overdag tijdens de bezoeken varieerden tussen 8 en 9 mmHg bij de vergelijkingsgroep van monotherapie met tafluprost en tussen 7 en 9 mmHg bij de vergelijkingsgroep van monotherapie met timolol.

Gecombineerde gegevens van patiënten met Taptiqom met een hoge IOD van 26 mmHg bij aanvang (gemiddelde overdag) of hoger in deze twee hoofdonderzoeken (n=168) toonden aan dat de gemiddelde daling van de IOD overdag 10 mmHg bedroeg bij het primaire eindpunt (3 of 6 maanden), variërend tussen 9 en 12 mmHg op de verschillende tijdpunten overdag.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Taptiqom in alle subgroepen van pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Plasmaconcentraties van tafluprostzuur en timolol werden onderzocht bij gezonde vrijwilligers na eenmalige en herhaalde dosering in het oog gedurende acht dagen met Taptiqom (eenmaal daags), 0,0015% tafluprost (eenmaal daags) en 0,5% timolol (tweemaal daags). De plasmaconcentraties van

tafluprostzuur piekten 10 minuten na toediening en namen binnen 30 minuten na toediening van Taptiqom af tot beneden de onderste detectielimiet (10 pg/ml). Accumulatie van tafluprostzuur was verwaarloosbaar en de gemiddelde AUC_{0-laatste} van tafluprostzuur (monotherapie: 4,45 ± 2,57 pg·h/ml; Taptiqom: 3,60 ± 3,70 pg·h/ml) en de gemiddelde C_{max} (monotherapie: 23,9 ± 11,8 pg/ml; Taptiqom: 18,7 ± 11,9 pg/ml) waren beide enigszins lager met Taptiqom in vergelijking met monotherapie met tafluprost op dag 8. Plasmaconcentraties van timolol piekten op mediane T_{max}-waarden van 15 en 37,5 minuten na toediening van Taptiqom op respectievelijk dag 1 en 8. De gemiddelde AUC_{0-laatste} van timolol op dag 8 (monotherapie: 5.750 ± 2.440 pg·h/ml; Taptiqom: 4.560 ± 2.980 pg·h/ml) en de gemiddelde C_{max} (monotherapie: 1.100 ± 550 pg/ml; Taptiqom: 840 ± 520 pg/ml) waren beide enigszins lager met Taptiqom in vergelijking met monotherapie met timolol. De lagere blootstelling van timolol in plasma met Taptiqom blijkt het gevolg te zijn van eenmaal daagse toediening van Taptiqom tegenover tweemaal daagse dosering bij monotherapie met timolol.

Tafluprost en timolol worden via de cornea geabsorbeerd. Bij konijnen was de penetratie van tafluprost uit Taptiqom via de cornea vergelijkbaar met die van het monopreparaat tafluprost na een enkele instillatie, terwijl de penetratie van timolol enigszins minder was uit Taptiqom in vergelijking met het monopreparaat timolol. Voor tafluprostzuur bedroeg de AUC_{4u} 7,5 ng·h/ml na toediening van Taptiqom en 7,7 ng·h/ml na toediening van het monopreparaat tafluprost. Voor timolol bedroeg de AUC_{4u} 585 ng·h/ml en 737 ng·h/ml na toediening van respectievelijk Taptiqom en het monopreparaat timolol. De T_{max} voor tafluprostzuur bedroeg 60 minuten voor zowel Taptiqom als het monopreparaat tafluprost, terwijl de T_{max} voor timolol 60 minuten bedroeg voor Taptiqom en 30 minuten voor het monopreparaat timolol.

Distributie

Tafluprost

Bij apen was er geen specifieke distributie van radioactief gemerkt tafluprost in iris-ciliaire lichaam of choroidea, inclusief het retinale pigmentepitheel, wat wijst op een lage affiniteit voor melaninepigment. In een whole *body* autoradiografiestudie bij ratten werd de hoogste concentratie van radioactiviteit waargenomen in de cornea, gevolgd door de oogleden, sclera en iris. Buiten het oog werd de radioactiviteit verdeeld naar het traansysteem, het gehemelte, de oesophagus en het spijsverteringskanaal, de nier, lever, galblaas en urineblaas. De binding van tafluprostzuur aan humaan serumalbumine *in vitro* was 99% bij 500 ng/ml tafluprostzuur.

Timolol

Het piekgehalte van radioactiviteit als gevolg van timolol in het kamerwater werd bereikt na 30 minuten na een enkele toediening van ³H-radioactief gemerkt timolol (0,5% oplossing: 20 microliter/oog) in beide ogen bij konijnen. Timolol wordt veel sneller uit het kamerwater uitgescheiden dan uit de gepigmenteerde weefsels van iris en ciliaire lichaam

Biotransformatie

Tafluprost

De voornaamste metabole route van tafluprost bij de mens, die *in vitro* getest is, is de hydrolyse tot de farmacologisch actieve metaboliet tafluprostzuur, dat door glucuronidatie of bètaoxidatie verder wordt gemetaboliseerd. Producten van bètaoxidatie, 1,2-dinor- en 1,2,3,4-tetranortafluprostzuur, die farmacologisch niet-actief zijn, kunnen worden geglucuronideerd of gehydroxyleerd. Het cytochroom P450- (CYP-) enzymesysteem is niet betrokken bij het metabolisme van tafluprostzuur. Op basis van de studie met corneaweefsel van konijnen en met gezuiverde enzymen is carboxylesterase de voornaamste esterase die verantwoordelijk is voor esterhydrolyse in tafluprostzuur. Butylcholine-esterase kan ook aan de hydrolyse bijdragen, maar acetylcholine-esterase niet.

Timolol

Timolol wordt voornamelijk door CYP2D6-enzym in de lever gemetaboliseerd tot niet-actieve metabolieten, die voornamelijk via de nieren worden uitgescheiden.

Eliminatie

Tafluprost

Na eenmaal daagse toediening van ³H-tafluprost (0,005% oogheelkundige oplossing; 5 µl/oog) gedurende 21 dagen in beide ogen bij ratten werd ongeveer 87% van de totale radioactieve dosis in de uitwerpselen teruggevonden. Het percentage van de totale in de urine uitgescheiden dosis was ongeveer 27-38%; ongeveer 44-58% van de dosis werd met de feces uitgescheiden.

Timolol

De schijnbare eliminatiehalfwaardetijd uit het humane plasma bedraagt ongeveer 4 uur. Timolol wordt in hoge mate gemetaboliseerd in de lever en de metabolieten worden uitgescheiden in de urine, met daarnaast 20% ongewijzigd timolol na orale toediening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Taptiqom

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en oculair farmacokinetisch onderzoek. Het oculaire- en systemische-veiligheidsprofiel van de afzonderlijke componenten is goed gedocumenteerd.

Tafluprost

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, systemische toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Zoals bij andere PGF₂-agonisten gaf herhaalde oculaire toediening van een dosis tafluprost aan apen irreversibele effecten op de iris pigmentatie en reversibele vergroting van de palpebrale fissuur.

Toegenomen contractie van de uterus van ratten en konijnen *in vitro* werd waargenomen bij concentraties van tafluprostzuur die respectievelijk 4 tot 40 maal hoger waren dan de maximale plasmaconcentratie van tafluprostzuur bij de mens. De uterotone activiteit van tafluprost is niet getest op humane uteruspreparaten.

Reproductietoxiciteitsonderzoek werd bij de rat en het konijn uitgevoerd met intraveneuze toediening. Bij ratten werden geen nadelige effecten gezien op de vruchtbaarheid of de vroege embryonale ontwikkeling bij een systemische blootstelling van meer dan 12.000 maal de maximale klinische blootstelling, gebaseerd op de C_{max}, of groter dan 2.200 maal, gebaseerd op de AUC.

In conventioneel onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling veroorzaakte tafluprost een afname van het foetale lichaamsgewicht en een toename van postimplantatieverliezen. Tafluprost deed de incidentie van skeletafwijkingen bij ratten toenemen alsook de incidentie van schedel-, hersen- en wervelkolommisvormingen bij konijnen. In het onderzoek met konijnen waren de plasmaniveaus van tafluprost en zijn metabolieten beneden de kwantificeringslimiet.

In een onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten werden toegenomen mortaliteit van pasgeborenen, afgenomen lichaamsgewicht en uitgestelde pinnaontvouting gezien bij het nageslacht bij doses tafluprost die hoger dan 20 maal de klinische dosis waren.

De experimenten bij ratten met radioactief gemerkt tafluprost lieten zien dat ongeveer 0,1% van de lokaal in de ogen toegediende dosis in de melk werd opgenomen. Aangezien de halfwaardetijd van de actieve metaboliet (tafluprostzuur) in plasma erg kort is (bij de mens niet te detecteren na

30 minuten), is de meeste radioactiviteit waarschijnlijk afkomstig van metabolieten met weinig of geen farmacologische activiteit. De orale biologische beschikbaarheid is naar verwachting erg laag, gebaseerd op het metabolisme van tafluprost en natuurlijke prostaglandines.

Timolol

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol
Dinatriumfosfaatdodecahydraat
Dinatriumedetaat
Polysorbaat 80
Zoutzuur en/of natriumhydroxide voor pH-aanpassing
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Na de eerste opening van een foliezakje: 28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Na het openen van het foliezakje:

- De verpakkingen voor eenmalig gebruik in het oorspronkelijke foliezakje bewaren ter bescherming tegen licht
- Bewaren beneden 25°C
- Gooi een geopende verpakking voor eenmalig gebruik met de daarin overgebleven oplossing onmiddellijk weg na gebruik.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen van polyethyleen van lage dichtheid (LDPE) voor eenmalig gebruik, verpakt in een foliezakje, vervaardigd van een met papier gecoat, aluminium-polyethyleen laminaat. Elke verpakking voor eenmalig gebruik heeft een afvulvolume van 0,3 ml en er zijn 10 verpakkingen in elk foliezakje.

De volgende verpakkingsgrootten zijn beschikbaar: 30 x 0,3 ml verpakkingen voor eenmalig gebruik en 90 x 0,3 ml verpakkingen voor eenmalig gebruik.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 113881

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 november 2014
Datum van laatste verlenging: 2 oktober 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 2: 9 februari 2021