SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Taptiqom 15 microgram/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Eén druppel (ongeveer 0,03 ml) bevat ongeveer 0,45 microgram tafluprost en 0,15 mg timolol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing (oogdruppels).

Een heldere, kleurloze oplossing, vrijwel vrij van zichtbare deeltjes met een pH van 6,0-6,7 en een osmolaliteit van 290-370 mOsm/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.

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 multidoseringscontainer.

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
Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht van het juiste gebruik van het flesje. Bij het eerste gebruik, voordat een druppel in het oog wordt toegediend, moet de patiënt eerst oefenen met het flesje door het langzaam in te drukken om één druppel af te leveren, zonder dat deze in het oog komt. De patiënt moet oefenen totdat hij er zeker van is dat hij één druppel tegelijk aflevert.

Patiënten moeten geïnstrueerd worden dat ze moeten vermijden dat de container in aanraking komt met het oog of de omliggende structuren, omdat dit letsel aan het oog kan veroorzaken.

Patiënten moeten de instructie krijgen om hun oogleden, omliggende gebieden of andere oppervlakken niet aan te raken met de applicatorpunt van de fles. De resterende vloeistof die bij het druppelen achterblijft na het aanbrengen van de oogdruppels, moet onmiddellijk worden verwijderd door de fles eenmaal naar beneden te schudden. De druppeltip mag niet worden aangeraakt of afgeveegd.

De patiënt moet er ook op gewezen worden dat verkeerd gebruik van oogoplossingen ertoe kan leiden dat de oogdruppels besmet kunnen raken met veelvoorkomende bacteriën die ooginfecties kunnen veroorzaken. Gebruik van besmette oogoplossingen kan tot ernstige schade aan het oog met als gevolg verlies van het gezichtsvermogen leiden.
Om het risico van donkere verkleuring van de huid van het ooglid te verminderen, moet de patiënt eventuele overtollige oplossing van de huid afvegen.

Door gedurende 2 minuten de traanbuis dicht te drukken of de ogen te sluiten, wordt de systemische absorptie verminderd. Hierdoor kunnen systemische bijwerkingen mogelijk beperkt worden en neemt de lokale werking toe.

Als er meer dan één topicaal oogheelkundig geneesmiddel wordt gebruikt, moeten deze geneesmiddelen minstens 5 minuten na elkaar worden toegediend.

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

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, sicksinussyndroom, 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 gevolgd. 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 achterlenskapsel 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 calciumkanaalblokkers, bèta-adrenerge blokkers, antiaritmica (waaronder amiodaron), digitalisglycosiden, parasympathicomimetica, 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

<u>Zwangerschap</u>
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 in een verpakking voor eenmalig gebruik. 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 in een verpakking voor eenmalig gebruik 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 in een verpakking voor eenmalig gebruik 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 in een verpakking voor eenmalig gebruik 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	≥ 1/10
Vaak	≥ 1/100, < 1/10
Soms	≥ 1/1.000, < 1/100
Zelden	≥ 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, voorste oogkamercel, opflakkering voorste oogkamer, allergische conjunctivitis, conjunctivale pigmentatie, conjunctivale follikels, verdieping van ooglidsulcus, 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 choroidea 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.
Maagdarmstelselaandoeningen	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 erythematodes, 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 cornea.

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 $F_{2\alpha}$. Tafluprostzuur, de biologisch actieve metaboliet van tafluprost, is een uitermate krachtige en selectieve agonist van de humane prostanoïd-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 in een verpakking voor eenmalig gebruik (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 in een verpakking voor eenmalig gebruik 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 in een verpakking voor eenmalig gebruik 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 (primair 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 Geneesmiddelbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Taptiqom (tafluprost/timolol combinatie) 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 $AUC_{0\text{-laatste}}$ 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 $AUC_{0\text{-laatste}}$ 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 ^{3}H-radioactief gemerkt timolol (0,5% oplossing: 20 µl/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-) enzymsysteem 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 ^{3}H-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 lokale oculaire toediening van een dosis tafluprost aan apen irreversibele effecten op de irispigmentatie 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 pinnaontvouwing 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, 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 het flesje is de houdbaarheid tijdens gebruik 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na de eerste opening van het flesje:
Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.
Het flesje in de originele verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtig flesje van polyethyleen van lage dichtheid (LDPE) met een witte oogheelkundige knijpdispenser (polyetheen, polypropyleen, cyclisch olefinecopolymeer (COC)) met blauwe polyethyleen dop met verzegeld systeem.

De volgende verpakkingsgrootten zijn beschikbaar: verpakkingen met 1 of 3 flesjes van 3 ml (ieder bedoeld voor een gebruiksperiode van 1 maand), 1 flesje van 5 ml (voor 2 maanden), of 1 flesje van 7 ml (voor 3 maanden).

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 124776

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 oktober 2020
Datum van laatste verlenging: 2 augustus 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 8 mei 2025