

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Latanomed® comp. 50 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Augentropfen enthält 50 Mikrogramm Latanoprost und 6,8 mg Timololmaleat, entsprechend 5,0 mg Timolol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält Benzalkoniumchlorid (0,2 mg/ml) und Phosphate.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen

Die Lösung ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

pH 5,5–6,5, Osmolalität 270–330 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) beim Offenwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension bei Patienten, bei denen als Augentropfen angewendete Betablocker oder Prostaglandinanaloga nicht ausreichend wirksam sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (einschließlich älterer Patienten)

Die empfohlene Therapie ist ein Tropfen täglich in das (die) betroffene(n) Auge(n). Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis normal weitergeführt werden. Die Dosis von einem Tropfen täglich in das (die) betroffene(n) Auge(n) sollte nicht überschritten werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Latanomed comp. bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Kontaktlinsen sollten vor dem Eintropfen der Augentropfen herausgenommen und erst nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer Therapie mit verschiedenen topischen Ophthalmika sollten diese jeweils im Abstand von mindestens fünf Minuten angewendet werden.

Die systemische Resorption wird reduziert, wenn eine nasolakrimale Okklusion durchgeführt wird oder die Augenlider für zwei Minuten geschlossen werden. Dies kann zu einer Reduktion von systemischen Nebenwirkungen und zu einer Verstärkung der lokalen Wirkung beitragen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Betablocker oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- Reaktive Atemwegserkrankungen wie Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese, schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
- Sinus Bradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialer Block, atrioventrikulärer Block zweiten oder dritten Grades ohne Schrittmacherkontrolle; offensichtliche Herzinsuffizienz, kardiogener Schock.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systemische Wirkungen

Wie jeder andere topisch angewendete ophthalmische Wirkstoff, wird auch Latanoprost/Timolol systemisch resorbiert.

Aufgrund des beta-adrenergen Bestandteils, Timolol, können dieselben Arten von kardiovaskulären, pulmonalen und anderen Nebenwirkungen auftreten wie bei systemisch angewendeten beta-adrenergen Wirkstoffen. Die Inzidenz von systemischen Nebenwirkungen ist bei ophthalmischer Anwendung geringer als bei systemischer Anwendung. Um die systemische Resorption zu reduzieren, siehe Abschnitt 4.2.

Herzerkrankungen

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Koronare Herzerkrankung, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) und Hypotonie soll die Therapie mit Betablockern kritisch beurteilt und eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Patienten mit Herzerkrankungen sind auf Zeichen von Verschlechterung der Erkrankung und auf Nebenwirkungen zu überwachen.

Aufgrund ihres negativen Effekts auf die Überleitungszeit dürfen Betablocker nur mit Vorsicht an Patienten mit AV-Block ersten Grades angewendet werden.

Über kardiale Reaktionen und seltene Todesfälle im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz wurde nach Gabe von Timolol berichtet.

Gefäßerkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen (z. B. schwere Formen der Raynaud-Erkrankung oder des Raynaud-Syndroms) sollen mit Vorsicht behandelt werden.

Atemwegserkrankungen

Es wurde über Fälle respiratorischer Reaktionen, darunter Todesfälle infolge von Bronchospasmus bei Asthmapatienten, nach Anwendung von manchen ophthalmischen Betablockern berichtet.

Latanoprost/Timolol ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit leichter/mittlerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und nur dann, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Hypoglykämie/Diabetes

Betablocker sind mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die spontane Hypoglykämie entwickeln oder bei Patienten mit labilem Diabetes, da Betablocker die Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können.

Betablocker können auch die Anzeichen von Hyperthyreoidose maskieren.

Erkrankungen der Hornhaut

Ophthalmische Betablocker können Trockenheit der Augen verursachen. Patienten mit Erkrankungen der Hornhaut sollen mit Vorsicht behandelt werden.

Andere Betablocker

Der Effekt auf den intraokulären Druck oder die bekannten Effekte einer systemischen Betablockade können potenziert werden, wenn Timolol an Patienten gegeben wird, die bereits eine Therapie mit systemischen Betablockern erhalten. Die Reaktionen dieser Patienten sollen engmaschig überwacht werden. Die Anwendung von zwei topischen betablockierenden Wirkstoffen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anaphylaktische Reaktionen

Während der Anwendung von Betablockern können Patienten mit Atopie oder einer schweren anaphylaktischen Reaktion auf verschiedene Allergene in der Anamnese stärker auf wiederholte Belastungen mit solchen Allergenen reagieren und auf die üblichen Dosen von Adrenalin zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen nicht ansprechen.

Aderhautabhebung

Fälle von Aderhautabhebung wurden bei Anwendung von wässriger Supprimierungstherapie (z. B. Timolol, Acetazolamid) nach Filtrationsverfahren berichtet.

Anästhesie im Rahmen von Operation

Ophthalmische Betablocker können die Effekte von systemischen Beta-Agonisten hemmen, z. B. von Adrenalin. Der Anästhesist ist zu informieren, wenn der Patient Timolol erhält.

Wirkungen am Auge

Latanoprost kann durch Zunahme des braunen Pigmentanteils der Iris die Augenfarbe langsam verändern. Bei 16 bis 20 % aller Patienten, die mit Latanoprost/Timolol bis zu einem Jahr behandelt wurden, war ähnlich zu der Erfahrung mit Latanoprost Augentropfen eine verstärkte Iripigmentierung zu sehen (belegt durch Fotografien). Dieser Effekt wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbigen Irides beobachtet, d. h. bei grün-braunen, gelb-braunen oder blau-/grau-braunen Irides, und wird durch einen erhöhten Melaningehalt in den stromalen Melanozyten der Iris verursacht.

Die braune Pigmentierung breitet sich typischerweise konzentrisch um die Pupille gegen die Peripherie der betroffenen Augen aus; es können aber auch die ganze Iris oder Teile davon bräunlicher werden. Bei Patienten mit homogen blauen, grauen, grünen oder braunen Augen wurde eine verstärkte Iripigmentierung über eine Behandlungsdauer von 2 Jahren hinweg bei klinischen Prüfungen mit Latanoprost nur selten beobachtet.

Die Veränderung der Irisfarbe erfolgt langsam und wird möglicherweise über mehrere Monate bis Jahre nicht wahrgenommen. Sie wird weder von anderen Symptomen noch von pathologischen Veränderungen begleitet.

Nach Absetzen der Behandlung wurde keine weitere Zunahme der Pigmentierung be-

obachtet, die Farbveränderung der Iris ist jedoch möglicherweise dauerhaft. Naevi oder Epheliden (Sommersprossen) der Iris wurden durch die Behandlung nicht verändert.

Bisher wurde keine Pigmentansammlung im Trabekelwerk oder in der Vorderkammer des Auges beobachtet. Die Patienten sollten jedoch regelmäßig untersucht werden. Falls eine verstärkte Pigmentierung auftritt, kann in Abhängigkeit von der klinischen Situation die Behandlung abgesetzt werden.

Es wird empfohlen, Patienten vor Behandlungsbeginn über mögliche Veränderungen ihrer Augenfarbe zu informieren. Eine unilaterale Behandlung kann eine bleibende unterschiedliche Färbung der Augen zur Folge haben.

Beim entzündlich bedingten Glaukom, beim neovaskulären, beim chronischen Engwinkelglaukom, bei pseudophaken Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei Pigmentglaukom liegen keine Erfahrungen mit Latanoprost vor.

Latanoprost hat keine oder nur geringe Wirkungen auf die Pupille. Erfahrungen über den Einsatz von Latanoprost beim akuten Winkelblockglaukom fehlen jedoch. Latanoprost/Timolol sollte daher in diesen Situationen bis zum Vorliegen weiterer Untersuchungsergebnisse nur mit Vorsicht angewendet werden.

Latanoprost ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit Keratitis herpetica in der Anamnese. Die Anwendung sollte vermieden werden bei Fällen von aktiver Herpes Simplex Keratitis und bei Patienten mit rezidivierender Keratitis herpetica in der Anamnese, insbesondere wenn sie im Zusammenhang mit Prostaglandinanaloga steht.

Makulaödeme, einschließlich zystoider Makulaödeme, wurden während der Behandlung mit Latanoprost hauptsächlich bei aphaken Patienten, bei pseudophaken Patienten mit gerissener Hinterkapsel oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Makulaödeme, beobachtet. Latanoprost/Timolol sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Latanomed comp. kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Latanomed comp. als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Latanomed comp. enthält Benzalkoniumchlorid

Latanomed comp. enthält Benzalkoniumchlorid, das üblicherweise als Konservierungsmittel in Arzneimitteln zur Anwendung am Auge verwendet wird. Zu Benzalkoniumchlorid wurde über punktförmige und/oder toxische ulzerative Keratopathien berichtet, und es kann Irritationen am Auge verursachen.

Patienten mit trockenem Auge oder eingeschränkter Hornhautfunktion sollten bei häufiger oder längerer Anwendung von Latanomed comp. sorgfältig überwacht werden.

Benzalkoniumchlorid kann von Kontaktlinsen absorbiert werden.

Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen ist zu vermeiden. Benzalkoniumchlorid kann zur Verfärbung weicher Kontaktlinsen führen.

Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Es liegen Berichte über paradoxe Erhöhungen des Augeninnendrucks nach gleichzeitiger Anwendung am Auge von zwei Prostaglandinanaloga vor. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehr Prostaglandinen, Prostaglandinanaloga oder Prostaglandinderivaten nicht empfohlen.

Wenn Patienten, die bereits mit einem oralen Betablocker behandelt werden, Latanoprost/Timolol erhalten, können die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Betablockade verstärkt werden; die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehr topischen Betablockern wird nicht empfohlen.

Gelegentlich wurden Fälle von Mydriasis berichtet, die durch eine gleichzeitige Anwendung von ophthalmischen Betablockern und Adrenalin (Epinephrin) ausgelöst wurden.

Es gibt ein Potenzial für additive Effekte, das zu Hypotonie und/oder deutlicher Bradykardie führen kann, wenn ophthalmische Betablocker gemeinsam mit oralen Calciumkanalblockern, beta-adrenergen blockierenden Substanzen, Antiarrhythmika (inkl. Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika oder Guanethidin angewendet werden.

Eine hypertensive Reaktion auf ein plötzliches Absetzen von Clonidin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Betablockern potenziert werden.

Betablocker können die hypoglykämische Wirkung von Antidiabetika verstärken. Betablocker können die Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie maskieren (siehe Abschnitt 4.4).

Verstärkte systemische Betablockade (z. B. erniedrigte Herzfrequenz, Depression) wurde bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

In Tierstudien wurde kein Einfluss von Latanoprost und Timolol auf die männliche oder weibliche Fertilität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Latanoprost:

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Latanoprost bei schwange-

ren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Timolol:

Es gibt keine aussagekräftigen Daten für die Anwendung von Timolol bei schwangeren Frauen. Timolol sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer es ist unbedingt notwendig. Zur Reduzierung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Epidemiologische Studien zeigten keine Missbildungen, jedoch ein Risiko für ein retardiertes intrauterines Wachstum unter Therapie mit oralen Betablockern. Außerdem wurden Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atembeschwerden und Hypoglykämie) bei Neugeborenen beobachtet, wenn Betablocker bis zur Entbindung angewendet wurden. Wenn Timolol bis zur Entbindung angewendet wird, soll das Neugeborene während der ersten Lebensstage engmaschig überwacht werden.

Folglich darf Latanoprost/Timolol in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Betablocker gehen in die Muttermilch über. Bei therapeutischen Dosen von Timolol ist es jedoch unwahrscheinlich, dass ausreichende Mengen in der Muttermilch zu finden sind, um klinische Symptome einer Betablockade beim Säugling auszulösen. Um die systemische Resorption zu verringern siehe Abschnitt 4.2.

Latanoprost und dessen Metaboliten können in die Muttermilch übergehen.

Daher darf Latanoprost/Timolol bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

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

Die Instillation von Augentropfen kann zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung des Sehens führen. Bis diese vorüber ist, dürfen Patienten nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen von Latanoprost betreffen das Auge. Daten aus der Verlängerungsphase von Studien mit Latanoprost/Timolol zeigen, dass 16 % bis 20 % der Patienten eine verstärkte Pigmentierung der Iris entwickelten, die von dauerhafter Natur sein kann. 33 % der Patienten in einer fünfjährigen offenen Verträglichkeitsstudie mit Latanoprost entwickelten eine verstärkte Pigmentierung der Iris (siehe Abschnitt 4.4). Andere Nebenwirkungen am Auge sind meistens vorübergehend und treten bei Anwendung der Dosis auf. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen von Timolol sind systemischer Art, einschließlich Bradykardie, Arrhythmie, Stauungsinsuffizienz, Bronchospasmus und allergischer Reaktionen.

Wie andere topisch angewendete ophthalmische Arzneimittel wird Timolol systemisch in den Kreislauf resorbiert. Dies kann ähnliche Nebenwirkungen verursachen, wie sie bei systemischen Betablockern beobachtet werden.

Die Inzidenz von systemischen Nebenwirkungen nach topischer Anwendung ist niedriger als nach systemischer Anwendung. Die gelisteten Nebenwirkungen schließen auch jene ein, die innerhalb der Klasse der ophthalmischen Betablocker gesehen werden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
 Häufig (≥ 1/100; < 1/10)
 Gelegentlich (≥ 1/1000; < 1/100)
 Sehr selten (< 1/10000)

Nebenwirkungen aus klinischen Studien in Zusammenhang mit Latanoprost/Timolol sind im Folgenden aufgeführt.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Verstärkte Pigmentierung der Iris

Häufig: Irritationen des Auges (einschließlich Stechen, Brennen und Jucken), Augenschmerzen

Gelegentlich: Hyperämie des Auges, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen, verstärkter Tränenfluss, Blepharitis, korneale Störungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag, Juckreiz

Weitere Nebenwirkungen in Zusammenhang mit den einzelnen Wirkstoffen wurden entweder in klinischen Studien, Spontanmeldungen oder der vorhandenen Literatur berichtet.

Für Latanoprost:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Keratitis herpetica

Erkrankungen des Nervensystems

Schwindel

Augenerkrankungen

Veränderungen an Wimpern und Flaumhaaren (länger, dicker, stärker pigmentiert sowie erhöhte Anzahl), punktförmige Erosionen des Hornhautepithels, periorbitale Ödeme, Iritis/Uveitis, Makulaödeme (bei aphaken, pseudophaken Patienten mit gerissener Hinterkapsel oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Makulaödeme), trockene Augen, Keratitis, Hornhautödeme und -erosionen, falsch ausgewachsene Wimpern, die manchmal zu Augenreizungen führen, Iriszyste, Photophobie, Veränderungen des Periorbitalbereichs und des Lides, die zu einer Vertiefung des Oberlidsulcus führen

Herzerkrankungen

Verschlechterung einer bestehenden Angina pectoris, Palpitationen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Asthma, Verstärkung von bestehendem Asthma, Atemnot

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Dunkelfärbung der Lidhaut

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Brustschmerzen

Für Timolol:

Erkrankungen des Immunsystems

Systemische allergische Reaktionen inklusive Angioödem, Urtikaria, lokale und generalisierte Ausschläge, Pruritus, anaphylaktische Reaktion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Schlaflosigkeit, Depressionen, Alpträume, Gedächtnisverlust

Erkrankungen des Nervensystems

Synkope, Schlaganfall, cerebrale Ischämie, Verstärkung der Anzeichen und Symptome von Myasthenia Gravis, Benommenheit, Parästhesien, Kopfschmerzen

Augenerkrankungen

Anzeichen und Symptome von Irritationen des Auges (z. B. Brennen, Stechen, Jucken, Tränenfluss, Rötung), Blepharitis, Keratitis, verschwommenes Sehen und choroidale Ablösung nach Filtrations-Operation (siehe Abschnitt 4.4), verminderte Sensitivität der Kornea, trockene Augen, Hornhauterosion, Ptosis, Diplopie.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Tinnitus

Herzerkrankungen

Bradykardie, Brustschmerzen, Palpitationen, Ödeme, Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz, AV-Block, Herzstillstand, Herzinsuffizienz

Gefäßerkrankungen

Hypotonie, Raynaud-Syndrom, kalte Hände und Füße

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Bronchospasmen (besonders bei Patienten mit vorbestehenden bronchospastischen Erkrankungen), Dyspnoe, Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Geschmacksstörungen, Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhö, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Alopezie, psoriasiforme Ausschläge oder Verschlimmerung von Psoriasis, Hautausschläge

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Myalgie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Asthenie/Müdigkeit

Sehr selten wurden Fälle von Hornhautkalkifizierungen unter der Therapie mit phosphathaltigen Augentropfen bei Patienten mit ausgeprägten Hornhautdefekten 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 anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Daten zur Überdosierung von Latanoprost/Timolol am Menschen liegen nicht vor.

Symptome einer systemischen Überdosierung mit Timolol sind: Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus und Herzstillstand. Bei Auftreten solcher Zeichen von Überdosierung sollte symptomatisch und unterstützend behandelt werden. Studien haben gezeigt, dass Timolol nicht leicht dialysierbar ist.

Außer okulären Reizungen und Bindehauthyperämie sind keine weiteren Nebenwirkungen nach Überdosierung von Latanoprost bekannt.

Falls Latanoprost unabsichtlich verschluckt werden sollte, können folgende Informationen von Nutzen sein:

Behandlung: Magenspülung, falls erforderlich. Symptomatische Behandlung.

Latanoprost wird weitestgehend während der ersten Leberpassage metabolisiert. Eine intravenöse Infusion von 3 Mikrogramm/kg bei gesunden Probanden verursachte keine Symptome. Eine Dosis von 5,5–10 Mikrogramm/kg verursachte jedoch Übelkeit, abdominale Schmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Hitzegefühl und Schwitzen. Diese Symptome waren mild bis mittelschwer und verschwanden ohne Behandlung innerhalb von 4 Stunden nach Beendigung der Infusion.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmikum; Betablocker; Timolol-Kombinationen

ATC-Code: S01ED51

Wirkungsweise

Latanomed comp. enthält die beiden Wirkstoffe Latanoprost und Timololmaleat. Diese beiden Substanzen senken den Augenin-

nendruck (IOD) über unterschiedliche Wirkmechanismen. Die Kombination beider Substanzen bewirkt eine stärkere Drucksenkung als jede Substanz einzeln angewendet.

Latanoprost, ein Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -Analogon, ist ein selektiver prostanoider FP-Rezeptor-Agonist, der den Augeninnendruck durch Steigerung des Kammerwasserabflusses senkt. Der Hauptwirkmechanismus ist ein erhöhter uveoskleraler Abfluss. Beim Menschen wurde eine gewisse Steigerung des Kammerwasserabflusses auch durch einen verminderten trabekulären Abflusswiderstand beschrieben. Latanoprost hat keinen signifikanten Effekt auf die Kammerwasserproduktion, die Blut-Kammerwasser-Schranke oder die intraokuläre Blutzirkulation. Mittels Fluorescein-Angiographie konnte gezeigt werden, dass eine chronische Behandlung mit Latanoprost an Affen, bei denen eine extrakapsuläre Linsenextraktion vorgenommen worden war, keinen Einfluss auf die Blutgefäße der Retina hatte. Während einer Kurzzeitbehandlung verursachte Latanoprost beim Menschen keinen Fluoresceinaustritt in das hintere Segment von pseudophaken Augen.

Timolol ist ein nichtselektiver Beta-1- und Beta-2-Rezeptorenblocker ohne signifikante sympathomimetische, direkt myokardial depressorische oder membranstabilisierende Eigenwirkung. Timolol senkt den Augeninnendruck, indem es die Kammerwasserproduktion im Ziliarepithel drosselt.

Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht bekannt, beruht jedoch wahrscheinlich auf Inhibition einer erhöhten Syntheserate von zyklischem AMP durch endogene beta-adrenerge Stimulation. Timolol beeinflusst die Permeabilität der Blut-Kammerwasser-Schranke nicht signifikant. Bei Kaninchen hatte Timolol nach chronischer Behandlung keine Wirkung auf die Durchblutung des Auges.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirkung:

In Studien zur Dosisfindung bewirkte Latanoprost/Timolol deutlich größere Senkungen des mittleren täglichen IOD verglichen zu Latanoprost und Timolol einmal täglich als Monotherapie angewendet. In zwei kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über sechs Monate wurde die augeninnendrucksenkende Wirkung von Latanoprost/Timolol bei Patienten mit einem IOD von mindestens 25 mmHg oder mehr mit der Wirkung von Latanoprost und Timolol jeweils als Monotherapie verglichen. Nach einer zwei- bis vier-wöchigen Einstiegsphase mit Timolol (mittlere Senkung des IOD ab Einstellung von 5 mmHg) wurden nach sechs Monaten Behandlung weitere Senkungen des mittleren täglichen IOD von 3,1 mmHg bei Latanoprost/Timolol, 2,0 mmHg bei Latanoprost und 0,6 mmHg bei Timolol (2 × täglich) beobachtet. Bei Fortsetzung der Behandlung nach Entblindung war nach sechs weiteren Monaten die drucksenkende Wirkung von Latanoprost/Timolol immer noch anhaltend.

Vorhandene Daten weisen darauf hin, dass eine Anwendung am Abend den Augeninnendruck effektiver senkt als eine Anwendung am Morgen. Dennoch sollte bei der

Entscheidung, ob eine morgendliche oder abendliche Anwendung empfohlen wird, der persönliche Lebensstil des Patienten und seine voraussichtliche Compliance mit einbezogen werden.

Es sollte beachtet werden, dass Studiendaten zufolge bei nicht ausreichender Wirksamkeit der Fixkombination eine Einzelanwendung von Timolol zweimal täglich und Latanoprost einmal täglich dennoch wirksam sein kann.

Die Wirkung von Latanoprost/Timolol tritt innerhalb einer Stunde ein und die maximale Wirkung ist nach sechs bis acht Stunden erreicht. Bei wiederholter Anwendung wird eine adäquate Augeninnendrucksenkung während 24 Stunden nach Applikation aufrecht erhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Latanoprost

Latanoprost ist ein Isopropylester-Prodruk, das pharmakologisch an sich inaktiv ist. Nach Hydrolyse durch Esterasen in der Cornea zur Säure von Latanoprost wird Latanoprost biologisch aktiv. Die Vorstufe wird gut durch die Cornea absorbiert. Sämtliches ins Kammerwasser gelangende Latanoprost wird während der Hornhautpassage hydrolysiert. Studien beim Menschen weisen darauf hin, dass die maximale Konzentration im Kammerwasser (ca. 15–30 ng/ml) etwa zwei Stunden nach alleiniger topischer Anwendung von Latanoprost erreicht wird. Nach einer topischen Applikation am Affenauge wird Latanoprost primär im vorderen Segment, in der Bindehaut und im Gewebe der Augenlider verteilt.

Die Säure von Latanoprost hat eine Plasmaclearance von 0,40 l/h/kg und ein geringes Verteilungsvolumen (0,16 l/kg), was zu einer kurzen Plasmahalbwertszeit von 17 Minuten führt. Nach topischer Anwendung am Auge beträgt die systemische Bioverfügbarkeit etwa 45 %. Die Plasmaproteinbindung der Säure von Latanoprost beträgt 87 %.

Die Säure von Latanoprost wird im Auge praktisch nicht metabolisiert. Der Hauptmetabolismus findet in der Leber statt. Die Hauptmetaboliten, 1,2-Dinor- und 1,2,3,4-Tetranor-Metaboliten, weisen beim Tier keine oder nur eine schwache biologische Aktivität auf und werden hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden.

Timolol

Die maximale Konzentration von Timolol im Kammerwasser wird bei topischer Applikation nach etwa einer Stunde erreicht. Die Dosis wird teilweise systemisch resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration von 1 ng/ml wird 10 bis 20 Minuten nach topischer Applikation eines Tropfens pro Auge einmal täglich (300 Mikrogramm/Tag) erreicht. Die Halbwertszeit von Timolol im Plasma beträgt 6 Stunden. Timolol wird hauptsächlich in der Leber abgebaut. Die Metaboliten werden zusammen mit unverändertem Timolol im Urin ausgeschieden.

Latanoprost/Timolol

Es wurden keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Latanoprost und Timolol beobachtet. Im Vergleich zur Monotherapie besteht 1 bis 4 Stunden nach Gabe von

Latanoprost/Timolol jedoch die ungefähr doppelte Konzentration der Latanoprost-Säure im Kammerwasser.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sowohl das okuläre als auch das systemische Sicherheitsprofil der beiden Wirkstoffe ist gut dokumentiert. Am Kaninchen wurden nach topischer Anwendung sowohl der fixen Kombination als auch von Latanoprost- und Timolol-Augentropfen weder okuläre noch systemische Nebenwirkungen beobachtet. Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und Karzinogenität mit jeder der Komponenten zeigten kein Risiko für den Menschen.

Latanoprost hatte keine Auswirkungen auf die Wundheilung der Cornea am Kaninchenauge; Timolol hingegen, mehrmals täglich am Kaninchen- und Affenauge appliziert, hemmte diesen Prozess.

Latanoprost zeigte bei Ratten keinerlei Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität und kein teratogenes Potenzial bei Ratten und Kaninchen. Embryotoxizitätsstudien an Ratten ergaben keine embryotoxischen Wirkungen von Latanoprost nach Dosierungen bis zu 250 Mikrogramm/kg/Tag intravenös verabreicht. Dagegen zeigten sich am Kaninchen bei Dosierungen von 5 Mikrogramm/kg/Tag (etwa das 100fache der therapeutischen Dosis) und darüber embryotoxische Effekte, die durch ein vermehrtes Auftreten von späten Resorptionen und Aborten sowie durch verminderte Geburtsgewichte gekennzeichnet waren. Bei Ratten zeigte Timolol keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität, bei Mäusen, Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gereinigtes Wasser
Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph.Eur.)
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumchlorid
Benzalkoniumchlorid
Natriumhydroxid zur pH-Einstellung
Salzsäure zur pH-Einstellung

6.2 Inkompatibilitäten

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass beim Mischen von Thiomersal-haltigen Augentropfen mit Latanoprost/Timolol Ausfällungen entstehen.

Wenn solche Arzneimittel gemeinsam mit Latanoprost/Timolol verwendet werden, sollten die Augentropfen im Abstand von mindestens 5 Minuten angewendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen: 28 Tage – Nicht über 25 °C lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).



Aufbewahrungsbedingungen nach dem ersten Öffnen, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente LDPE Flaschen mit transparentem LDPE Tropfeinsatz und weißem HDPE Schraubverschluss.

Packungsgrößen:

1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
 Münchener Straße 15
 06796 Brehna
 Tel.: 034954/247-0
 Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

84441.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06. Januar 2012

10. STAND DER INFORMATION

05.2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt