

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Latanoprost AbZ 50 Mikrogramm/ml
Augentropfen**

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Augentropfen enthält 50 Mikrogramm Latanoprost.

5-ml-Flasche enthält 2,5 ml Augentropfen mit 125 Mikrogramm Latanoprost, was etwa 80 Tropfen der Lösung entspricht.

Ein Tropfen enthält etwa 1,56 Mikrogramm Latanoprost.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,2 mg Benzalkoniumchlorid/ml Augentropfen

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension.

Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Kindern mit erhöhtem Augeninnendruck und kindlichem Glaukom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Verabreichungsform: Anwendung am Auge

Empfohlene Dosierung bei Erwachsenen (einschließlich älterer Patienten):

Die empfohlene Dosierung beträgt ein Tropfen einmal täglich in das/die betroffene(n) Auge(n). Eine optimale Wirkung wird erreicht, wenn **Latanoprost AbZ** am Abend verabreicht wird.

Latanoprost AbZ soll nicht öfter als einmal täglich angewendet werden, da gezeigt wurde, dass eine häufigere Anwendung die Wirksamkeit verringert und zu einer geringeren Senkung des Augeninnendrucks führt.

Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis normal weitergeführt werden.

Um eine eventuelle systemische Resorption zu minimieren, wird wie bei allen Augentropfen empfohlen, den Tränensack unter dem inneren Augenwinkel für eine Minute zu komprimieren (punktueller Verschluss). Dies sollte unmittelbar nach jeder Instillation erfolgen.

Kontaktlinsen sollten vor dem Eintropfen der Augentropfen herausgenommen werden und erst nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden.

Wenn mehr als ein topisches Arzneimittel am Auge angewendet wird, sollten die Arzneimittel in einem Abstand von mindestens fünf Minuten verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche:

Latanoprost AbZ kann bei Kindern genauso dosiert werden wie bei Erwachsenen. Für Frühgeborene (Gestationsalter < 36 Wochen) liegen keine Daten vor. Für die Altersgruppe < 1 Jahr (4 Patienten) liegen nur sehr begrenzt Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Latanoprost Augentropfen können durch Zunahme des braunen Pigmentanteils der Iris die Augenfarbe langsam verändern. Die Patienten sollten vor Behandlungsbeginn über mögliche dauerhafte Veränderungen ihrer Augenfarbe informiert werden. Eine einseitige Behandlung kann zu einer bleibenden Heterochromie führen.

Diese Veränderung der Augenfarbe wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbiger Iris, d.h. mit blau-brauner, grau-brauner, gelb-brauner oder grün-brauner Iris beobachtet. In Studien zu Latanoprost setzte diese Veränderung im Allgemeinen innerhalb der ersten 8 Behandlungsmonate ein, selten wurde sie im zweiten oder dritten Jahr beobachtet und überhaupt nicht nach dem vierten Behandlungsjahr. Die Progressionsrate einer Irispigmentierung verringert sich im Laufe der Zeit und ist bis zum fünften Jahr stabil. Die Auswirkungen einer erhöhten Pigmentierung über das fünfte Jahr hinaus wurden nicht ausgewertet. In einer offenen Verträglichkeitsstudie zu Latanoprost über 5 Jahre entwickelten 33 % der Patienten eine Irispigmentierung (siehe Abschnitt 4.8). Die Veränderung der Irisfarbe ist in den meisten Fällen geringfügig und wird häufig klinisch oft nicht wahrgenommen. Die Inzidenz bei Patienten mit gemischtfarbiger Iris lag zwischen 7 und 85 %, wobei die höchste Inzidenz bei Patienten mit gelb-brauner Iris beobachtet wurde. Bei Patienten mit homogen blauen Augen wurden keine und bei Patienten mit homogen grauen, grünen oder braunen Augen nur selten Veränderungen beobachtet.

Die Veränderung der Augenfarbe wird durch einen erhöhten Melanin-Gehalt in den stromalen Melanozyten der Iris verursacht, die Anzahl der Melanozyten selbst nimmt nicht zu. 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. Nach Absetzen der Behandlung wurde keine weitere Zunahme an braunem Irispigment beobachtet. Bisher war sie in klinischen Studien weder von anderen Symptomen noch von pathologischen Veränderungen begleitet.

Weder Naevi noch Sommersprossen der Iris wurden durch die Behandlung beeinflusst. In klinischen Studien wurde bisher keine Pigment-Akkumulation im Trabekelwerk oder an anderen Stellen in der Vorderkammer des Auges beobachtet. Die 5-jährige klinische Erfahrung zeigte bisher keine

negativen klinischen Folgen der vermehrten Irispigmentierung und die Behandlung mit Latanoprost kann auch bei Auftreten einer Irispigmentierung fortgesetzt werden. Die Patienten sollten jedoch regelmäßig untersucht werden und die Behandlung mit Latanoprost gegebenenfalls abgesetzt werden, wenn die klinische Situation dies erfordert. Bei chronischem Engwinkelglaukom, bei pseudophaken Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei Pigmentglaukom sind die Erfahrungen mit Latanoprost begrenzt. Es gibt keine Erfahrungen mit Latanoprost bei entzündlichen und neovaskulären Glaukomen, bei entzündlichen Augenerkrankungen oder bei kongenitalem Glaukom. Latanoprost hat keine oder nur geringe Wirkung auf die Pupille, allerdings gibt es keine Erfahrungen bei akuten Anfällen eines Engwinkelglaukoms. Latanoprost sollte daher bei diesen Erkrankungen bis zum Vorliegen weiterer Untersuchungsergebnisse nur mit Vorsicht angewendet werden.

Zum perioperativen Einsatz von Latanoprost in der Kataraktchirurgie liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Latanoprost ist bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

Über Makulaödeme wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8), vorwiegend bei aphaken Patienten, bei pseudophaken Patienten mit gerissener Hinterkapsel oder mit Vorderkammer-Linse oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten eines zystoiden Makulaödems (z. B. diabetische Retinopathie oder Netzhautvenenthrombosen). Bei aphaken Patienten, bei pseudophaken Patienten mit gerissener Hinterkapsel oder mit Vorderkammerlinse oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten eines zystoiden Makulaödems sollte Latanoprost mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit Herpes-simplex-Keratitis in der Vergangenheit sollte Latanoprost mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Im Falle einer aktiven Herpes-simplex-Keratitis und bei Patienten mit einer rezidivierenden Herpes-simplex-Keratitis, welche speziell mit Prostaglandin-Analoga in Verbindung gebracht wurde, sollte Latanoprost vermieden werden.

Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten einer Iritis/Uveitis kann Latanoprost mit Vorsicht angewendet werden.

Erfahrungen bei Patienten mit Asthma liegen begrenzt vor, jedoch wurde nach Markteinführung in einigen Fällen über Verstärkung von bestehendem Asthma und/oder Atemnot berichtet. Daher sollten Asthma-Patienten mit Vorsicht behandelt werden, bis ausreichend Erfahrungen vorliegen (siehe auch Abschnitt 4.8).

Eine periorbitale Entfärbung der Haut wurde vorwiegend bei Patienten japanischer Herkunft beobachtet. Die bislang vorliegenden Erkenntnisse zeigen, dass die periorbitale Entfärbung der Haut nicht dauerhaft ist und in einigen Fällen auch unter Fortführung der Behandlung mit Latanoprost reversibel war.

Durch Latanoprost können sich allmählich die Wimpern und Flaumhaare am behandelten Auge und in dessen Umgebung

verändern. Es kann zu Veränderungen wie längeren, dickeren oder mehr Wimpern oder Haaren sowie deren erhöhter Pigmentierung kommen und das Wachstum der Wimpern kann fehlgerichtet sein. Derartige Veränderungen an den Wimpern sind nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Kinder und Jugendliche:

Für die Altersgruppe < 1 Jahr (4 Patienten) liegen nur sehr begrenzt Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vor (siehe Abschnitt 5.1). Für Frühgeborene (Gestationsalter < 36 Wochen) liegen keine Daten vor.

Für Kinder im Alter von 0 bis < 3 Jahre, die überwiegend an PCG (primär kongenitalem Glaukom) leiden, stellt die chirurgische Therapie (z. B. Trabekulotomie/Goniotomie) nach wie vor die Therapie der ersten Wahl dar.

Die Langzeitverträglichkeit bei Kindern wurde noch nicht nachgewiesen.

Sonstige Bestandteile:

Latanoprost AbZ enthält Benzalkoniumchlorid, das üblicherweise als Konservierungsmittel in ophthalmologischen Präparaten verwendet wird. Zu Benzalkoniumchlorid wurde über punktförmige und/oder toxische ulzerative Keratopathien berichtet, es kann Irritationen am Auge verursachen und ist dafür bekannt, dass es weiche Kontaktlinsen verfärbt. Patienten mit trockenem Auge oder eingeschränkter Hornhautfunktion sollten bei häufiger oder längerer Anwendung von **Latanoprost AbZ** sorgfältig überwacht werden. Kontaktlinsen können Benzalkoniumchlorid absorbieren und sollten daher vor dem Eintropfen von **Latanoprost AbZ** herausgenommen und nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Abschließende Erfahrungen zur Wechselwirkung mit anderen Mitteln liegen nicht vor.

Es gibt Berichte über paradoxe Erhöhungen des Augeninnendrucks nach gleichzeitiger Anwendung von zwei Prostaglandin-Analoga am Auge. Daher wird die Anwendung von zwei oder mehreren Prostaglandinen, Prostaglandin-Analoga oder Prostaglandin-Derivaten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche:

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität:

Im Tierversuch wurden keine Auswirkungen von Latanoprost auf die männliche oder weibliche Fertilität gefunden (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft:

Die Sicherheit der Anwendung dieses Arzneimittels in der Schwangerschaft ist nicht belegt. Die pharmakologischen Wirkungen des Arzneimittels stellen eine potentielle Gefahr für den Verlauf der Schwangerschaft, das ungeborene Kind oder das Neugeborene dar. Aus diesem Grund soll Latanoprost

nicht während der Schwangerschaft verwendet werden.

Stillzeit:

Latanoprost und seine Metaboliten können in die Muttermilch ausgeschieden werden. Daher soll Latanoprost nicht von stillenden Frauen angewendet werden oder es sollte abgestillt werden.

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

Wie auch bei anderen Augenpräparaten kann die Instillation der Augentropfen vorübergehend zu verschwommenem Sehen führen. Bis diese Störungen abgeklungen sind, sollten sich Patienten nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Mehrzahl der Nebenwirkungen betrifft die Augen. In einer offenen Verträglichkeitsstudie zu Latanoprost über 5 Jahre entwickelten 33 % der Patienten eine Irispigmentierung (siehe Abschnitt 4.4). Weitere Nebenwirkungen am Auge sind im Allgemeinen von vorübergehender Dauer und treten während der Applikation auf.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10),
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/100),
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100),
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000),
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Nicht bekannt: Herpes-simplex-Keratitis

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Verstärkte Irispigmentierung; leichte bis mittelschwere Bindehauthyperämie; Augenreizung (Brennen, Sandgefühl, Jucken, Stechen und Fremdkörpergefühl); Veränderungen der Wimpern und Flaumhaare (länger, dicker, erhöhte Pigmentierung und höhere Anzahl) (vor allem bei Patienten japanischer Herkunft).
Häufig: Vorübergehende, meist symptomfreie, punktförmige Erosionen des Hornhautepithels; Blepharitis; Schmerzgefühl im Auge, Photophobie.
Gelegentlich: Augenlid-Ödem; trockenes Auge; Keratitis; verschwommenes Sehen; Konjunktivitis.
Selten: Iritis/Uveitis (meistens bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren), Makula-Ödem, symptomatisches Hornhautödem und -ero-

sionen; periorbitales Ödem, fehlgerichtete Wimpern, die in einigen Fällen Augenirritationen hervorrufen, Bildung einer zweiten Reihe von Wimpernhärchen aus den Meibom-Drüsen (Distichiasis).

Sehr selten: periorbitale Veränderungen sowie Veränderungen des Augenlids, die zu einer Vertiefung des Oberlidsulcus führten.

Nicht bekannt: Iriszyste

Herzerkrankungen

Sehr selten: Instabile Angina pectoris

Nicht bekannt: Palpitation

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Asthma, Verstärkung von bestehendem Asthma und Atemnot

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag

Selten: Lokal begrenzte Hautreaktionen auf den Augenlidern, Dunkelfärbung der Lidhaut

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: Myalgie, Arthralgie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Brustschmerzen

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

Kinder und Jugendliche

In 2 klinischen Kurzzeitstudien (≤ 12 Wochen) bei 93 Kindern (25 bzw. 68 Kinder) war das Sicherheitsprofil ähnlich dem von Erwachsenen. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen beobachtet. In den einzelnen pädiatrischen Untergruppen waren die Kurzzeit-Sicherheitsprofile ebenfalls vergleichbar (siehe Abschnitt 5.1). Bei den Nebenwirkungen, die bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen gesehen wurden, handelte es sich um Nasopharyngitis und Fieber.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome:

Abgesehen von einer Augenreizung und konjunktivalen Hyperämie sind nach Überdosierung von Latanoprost keine weiteren Nebenwirkungen am Auge bekannt.

Sollte Latanoprost unbeabsichtigterweise verschluckt werden, können folgende Informationen von Nutzen sein: Eine Flasche enthält 125 Mikrogramm Latanoprost. Mehr als 90% werden während der ersten Leberpassage metabolisiert. Eine intravenöse Infusion von 3 Mikrogramm/kg verursachte bei gesunden Probanden keine Symptome. Eine Dosis von 5,5–10 Mikrogramm/kg verursachte jedoch Übelkeit, abdominale Schmerzen, Schwindelgefühl, Müdigkeit, Hitzewallungen und Schwitzen. Affen wurde Latanoprost intravenös in Dosen bis zu 500 Mikrogramm/kg infundiert, ohne dass deutliche Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System beobachtet werden konnten.

Die intravenöse Verabreichung von Latanoprost wurde bei Affen von einer vorübergehenden Verengung der Bronchien begleitet.

Dagegen wurde bei Patienten mit mittelschwerem Asthma bronchiale durch topische Applikation von Latanoprost am Auge in einer Dosis in Höhe des Siebenfachen der klinischen Latanoprost-Dosis keine Bronchokonstriktion induziert.

Behandlung:

Eine Überdosierung von Latanoprost sollte symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel und Miotika, Prostaglandin-Analoga
ATC-Code: S01EE01

Der Wirkstoff Latanoprost, ein Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ -Analogum, ist ein selektiver prostanoider-FP-Rezeptor-Agonist, der den Augeninnendruck durch Steigerung des Kammerwasserabflusses senkt. Die Senkung des Augeninnendrucks beginnt beim Menschen etwa 3–4 Stunden nach der Verabreichung und erreicht die maximale Wirkung nach 8–12 Stunden. Die Verminderung des Augeninnendrucks hält während mindestens 24 Stunden an.

Studien an Tieren und Menschen zeigten, dass der Hauptwirkmechanismus ein gesteigerter uveosklearer Abfluss ist, auch wenn beim Menschen eine gewisse Abflusserleichterung (Abnahme des Abflusswiderstands) beschrieben wurde.

Zentral klinische Studien zeigten, dass Latanoprost als Monotherapie wirksam ist. Zusätzlich wurden klinische Studien zu Kombinationstherapien durchgeführt. Diese beinhalten Studien, die zeigen, dass Latanoprost in Kombination mit Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten (Timolol) wirksam ist. Kurzzeit-Studien (1 oder 2 Wochen) deuten darauf hin, dass die Wirkung bei Kombination von Latanoprost mit Sympathomimetika (Dipivefrin) und oralen Carboanhydrasehemmern (Acetazolamid) additiv und bei Kombination mit Parasympathomimetika (Pilocarpin) zumindest teilweise additiv ist.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Latanoprost die Kammerwasserproduktion nicht signifikant beeinflusst. Für Latanoprost konnte kein Einfluss auf die Blut-Kammerwasser-Schranke festgestellt werden.

In Studien mit Affen hatte Latanoprost in klinischen Dosen keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die intraokulare Blutzirkulation. Allerdings kann während einer topischen Behandlung eine leichte bis mäßige Hyperämie der Bindehaut oder Episklera des Auges auftreten.

Mittels Fluoreszein-Angiographie konnte gezeigt werden, dass eine chronische Behandlung mit Latanoprost an Affen Augen, bei denen eine extrakapsuläre Linsenextraktion vorgenommen worden war, keinen Einfluss auf die Blutgefäße der Netzhaut hatte.

Während einer Kurzzeit-Therapie verursachte Latanoprost bei menschlichen Augen keinen Fluoreszeinaustritt in den hinteren Bereich von pseudophaken Augen.

In klinischen Dosierungen wurde gezeigt, dass Latanoprost keine relevante pharmakologische Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System oder die Atemwege hat.

Kinder und Jugendliche:

Die Wirksamkeit von Latanoprost bei pädiatrischen Patienten bis einschließlich 18 Jahre wurde in einer 12-wöchigen klinischen Doppelblindstudie mit Latanoprost im Vergleich zu Timolol bei 107 Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck und kindlichem Glaukom nachgewiesen. Frühgeborene mussten hierbei ein Gestationsalter von mindestens 36 Wochen aufweisen. Die Patienten erhielten entweder einmal täglich Latanoprost 0,005% oder Timolol 0,5% (bzw. optional 0,25% bei Kindern < 3 Jahren) zweimal täglich. Die durchschnittliche Senkung des Augeninnendrucks in Woche 12 der Studie gegenüber dem Ausgangswert galt als primärer Wirksamkeitsendpunkt. Die durchschnittliche Senkung des Augeninnendrucks war in der Latanoprost- und der Timolol-Gruppe ähnlich. In allen untersuchten Altersgruppen (0 bis < 3 Jahre, 3 bis < 12 Jahre und 12 bis 18 Jahre) war die durchschnittliche Senkung des Augeninnendrucks in Woche 12 in der Latanoprost-Gruppe ähnlich der in der Timolol-Gruppe. Die Wirksamkeitsdaten in der Altersgruppe von 0 bis < 3 Jahre basieren auf 13 Latanoprost-Patienten und bei den 4 Patienten, die in der klinischen Studie bei pädiatrischen Patienten die Altersgruppe von 0 bis < 1 Jahr repräsentierten, war keine

bedeutsame Wirksamkeit zu verzeichnen. Für Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 36 Wochen liegen keine Daten vor.

In der Untergruppe mit primär kongenitalem/infantilem Glaukom (PCG) war die Senkung des Augeninnendrucks in der Latanoprost-Gruppe ähnlich wie die in der Timolol-Gruppe. In der Non-PCG-Subgruppe (z.B. mit juvenilem Offenwinkelglaukom, aphakem Glaukom) zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppe mit primär kongenitalem/infantilem Glaukom.

Die Auswirkungen auf den Augeninnendruck zeigten sich nach der 1. Behandlungswoche und sie hielten, wie bei den Erwachsenen auch, über den 12-wöchigen Studienzeitraum an.

Siehe Tabelle

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Latanoprost (MG 432.58) ist ein Isopropylester-Prodrug, das selbst inaktiv ist. Nach der Hydrolyse zur Säure wird Latanoprost biologisch aktiv.

Das Prodrug wird gut durch die Kornea aufgenommen, wobei sämtlicher ins Kammerwasser gelangende Wirkstoff während der Hornhautpassage hydrolysiert und damit aktiviert wird.

Studien am Menschen weisen darauf hin, dass die maximale Konzentration im Kammerwasser etwa zwei Stunden nach der topischen Applikation erreicht wird. Nach topischer Applikation im Affenauge wird Latanoprost primär im vorderen Augenabschnitt, in der Bindehaut und im Gewebe der Auglider verteilt. Nur sehr kleine Mengen des Wirkstoffes erreichen den hinteren Augenabschnitt.

Die Säure von Latanoprost wird im Auge praktisch nicht metabolisiert. Der Hauptmetabolismus findet in der Leber statt. Die Plasmahalbwertszeit beträgt beim Menschen 17 Minuten. Die Hauptmetaboliten, der 1,2-Dinor- und der 1,2,3,4-Tetranor-Metabolit, weisen beim Tier keine oder nur eine schwache biologische Aktivität auf und werden hauptsächlich über den Harn ausgeschieden.

Tabelle: Senkung des Augeninnendrucks (mmHg) in Woche 12 nach Therapiegruppe und Eingangsdiagnose

	Latanoprost (n = 53)	Timolol (n = 54)		
Durchschnittl. Ausgangswert (SE)	27,3 (0,75)	27,8 (0,84)		
Veränderung gegenüber dem durchschnittl. Ausgangswert in Woche 12* (SE)	−7,18 (0,81)	−5,72 (0,81)		
p-Wert vs. Timolol	0,2056			
	PCG (n = 28)	Non-PCG (n = 25)	PCG (n = 26)	Non-PCG (n = 28)
Durchschnittl. Ausgangswert (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Veränderung gegenüber dem durchschnittl. Ausgangswert in Woche 12 (SE)	−5,90 (0,98)	−8,66 (1,25)	−5,34 (1,02)	−6,02 (1,18)
p-Wert vs. Timolol	0,6957	0,1317		

SE = Standardfehler

* = adjustierte Schätzung auf Basis des Kovarianzanalyse-Modells (ANCOVA)

Kinder und Jugendliche:

Bei 22 Erwachsenen und 25 pädiatrischen Patienten (0 bis < 18 Jahre) mit erhöhtem Augeninnendruck und Glaukom wurde eine offene Pharmakokinetikstudie zur Untersuchung der Plasmakonzentration von Latanoprostsäure durchgeführt. Alle Altersgruppen wurden über mindestens 2 Wochen mit 1 Tropfen Latanoprost 0,005 % täglich in jedes Auge behandelt. Im Vergleich mit den Erwachsenen war die systemische Exposition mit Latanoprostsäure bei den 3 bis < 12 Jahre alten Kindern um ca. das 2-Fache höher und bei den Kindern < 3 Jahren etwa 6-fach so hoch. Der breite Sicherheitsbereich für systemische Nebenwirkungen blieb jedoch erhalten (siehe Abschnitt 4.9). Über alle Altersgruppen betrug die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels im Durchschnitt 5 Minuten nach der Applikation. Die mediane Plasmahalbwertszeit war kurz (< 20 Minuten), bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten ähnlich und führte bei Steady-State-Bedingungen zu keiner Kumulation von Latanoprostsäure im systemischen Kreislauf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sowohl die okuläre als auch die systemische Toxizität von Latanoprost wurden an mehreren Tierspezies untersucht. Im Allgemeinen wird Latanoprost gut vertragen. Zwischen der klinisch am Auge verabreichten Dosis und systemischer Toxizität besteht ein Sicherheitsfaktor von mindestens 1000. Hohe Latanoprost-Dosen, die etwa dem 100-fachen der klinischen Dosierung pro kg Körpergewicht entsprechen, verursachten, intravenös an nicht anästhesierte Affen verabreicht, eine Erhöhung der Atemfrequenz, die wahrscheinlich auf eine kurz andauernde Kontraktion der Bronchien zurückzuführen war. Aus Tierstudien ergibt sich kein Hinweis auf eine sensibilisierende Wirkung von Latanoprost.

Am Auge wurden in Kaninchen und Affen bei Dosen von bis zu 100 Mikrogramm/Auge/Tag keine toxischen Wirkungen beobachtet (die klinische Dosis beträgt etwa 1,5 Mikrogramm/Auge/Tag). Allerdings induzierte Latanoprost bei Affen eine verstärkte Pigmentierung der Iris.

Der Mechanismus, der der verstärkten Irispigmentierung zugrunde liegt, scheint eine erhöhte Melaninproduktion in den Melanozyten der Iris zu sein. Proliferative Veränderungen wurden nicht beobachtet. Die Veränderung der Irisfarbe kann irreversibel sein.

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Latanoprost am Auge haben Dosen von 6 Mikrogramm/Auge/Tag eine Erweiterung der Lidspalte verursacht. Dieser reversible Effekt trat bei Dosen oberhalb des klinischen Dosisniveaus auf. Sie wurde bei Menschen nicht beobachtet.

Latanoprost zeigte negative Ergebnisse in Rückmutationstests in Bakterien, Genmutationstests am Mauslymphoma- und im Maus-Mikronukleustest.

In vitro wurden an menschlichen Lymphozyten Chromosomenaberrationen beobachtet. Ähnliche Wirkungen wurden mit Prostaglandin F_{2α}, einem natürlich auftretenden Prosta-

glandin, beobachtet, was auf einen stoffklassenspezifischen Effekt hinweist.

Zusätzliche Mutagenitätsstudien an Ratten (unprogrammierte DNS-Synthese *in vitro* und *in vivo*) verliefen negativ und weisen darauf hin, dass Latanoprost keine mutagenen Eigenschaften besitzt. Karzinogenitätsstudien an Mäusen und Ratten verliefen negativ.

In Tierstudien wurde keinerlei Einfluss von Latanoprost auf die Fertilität männlicher oder weiblicher Tiere beobachtet. Embryotoxizitätsstudien an Ratten ergaben keine embryotoxischen Wirkungen von Latanoprost in Dosierungen von 5, 50 und 250 Mikrogramm/kg/Tag, intravenös verabreicht. Allerdings induzierte Latanoprost bei Kaninchen in Dosen von 5 Mikrogramm/kg/Tag oder darüber embryonale Effekte.

Die Dosis von 5 Mikrogramm/kg/Tag (etwa das 100fache der klinischen Dosis) bewirkte eine erkennbare embryofatale Toxizität, die durch ein vermehrtes Auftreten von späten Resorptionen und Aborten sowie durch verminderte Geburtsgewichte gekennzeichnet war.

Teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid-Lösung
Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph.Eur.)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass es bei Mischung von Thiomersal-haltigen Augentropfen mit Latanoprost zu einer Präzipitation kommt. Bei Anwendung derartiger Arzneimittel sollten die Augentropfen in einem Abstand von mindestens fünf Minuten verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Dauer der Haltbarkeit: 3 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach Öffnen des Behältnisses: 4 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Anbruch der Flasche: Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

LDPE-Flaschen mit Tropferspitze, HDPE-Schraubverschluss und originalitätssichernder LDPE-Versiegelung.

Eine Flasche enthält 2,5 ml Augentropfenlösung.

Packungen mit 1 × 2,5 ml Augentropfen

Packungen mit 3 × 2,5 ml Augentropfen

Packungen mit 6 × 2,5 ml Augentropfen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

86005.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Januar 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 7. Oktober 2015

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt