

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Latanoprost comp. AbZ 50 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen

Latanoprost 50 Mikrogramm/ml + Timolol 5 mg/ml

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom und mit okulärer Hypertension, die auf topisch angewendete Betablocker oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend ansprechen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (einschließlich älterer Patienten):

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

Kinder und Jugendliche:

Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht.

Art der Anwendung:

Kontaktlinsen sollten vor der Instillation der Augentropfen entfernt werden und können nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn mehrere topische Ophthalmika angewendet werden, sollten diese jeweils im Abstand von mindestens 5 Minuten verabreicht werden.

Durch Verschluss des Tränengangs oder zweiminütiges Schließen der Augen wird die systemische Aufnahme verringert. Dies kann zu verminderten systemischen Nebenwirkungen und erhöhter lokaler Aktivität führen.

4.3 Gegenanzeigen

Latanoprost comp. AbZ ist kontraindiziert bei Patienten mit:

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

- reaktiven Atemwegserkrankungen einschließlich Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese, schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung;
- Sinusbradykardie, Sinusknotensyndrom, sinuatrialem Block, **nicht durch Herzschrittmacher kontrollierter** AV-Block zweiten oder dritten Grades, manifester Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systemische Wirkungen

Wie andere topisch applizierte Ophthalmika wird auch **Latanoprost comp. AbZ** systemisch resorbiert. Wegen der beta-adrenergen Komponente Timolol können die gleichen kardiovaskulären und pulmonalen Nebenwirkungen auftreten wie bei systemischen beta-adrenergen Substanzen. Die Häufigkeit systemischer UAW nach Anwendung topischer beta-adrenerger Ophthalmika ist geringer als jene bei Anwendung systemischer Betablocker. Zur Verringerung einer systemischen Absorption siehe Abschnitt 4.2.

Herzkrankungen

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) und Hypotonie sollte die Therapie mit Betablockern kritisch geprüft und eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist auf Symptome einer Verschlechterung dieser Erkrankungen sowie auf Nebenwirkungen zu achten.

Aufgrund ihrer negativen Wirkung auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit, sollten Betablocker nur mit Vorsicht bei Patienten mit AV-Block ersten Grades angewendet werden.

Kardiale Reaktionen und selten Tod in Verbindung mit Herzinsuffizienz sind nach der Anwendung von Timolol berichtet worden.

Gefäßerkrankungen

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

Erkrankungen der Atemwege

Über Atembeschwerden einschließlich letal verlaufender Bronchospasmen bei Astmatikern wurde nach Verabreichung bestimmter ophthalmischer Betablocker berichtet. **Latanoprost comp. AbZ** sollte mit Vorsicht und nur, wenn der mögliche Nutzen das Risiko überwiegt, bei Patienten mit leichter/mäßig schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet werden.

Hypoglykämie/Diabetes

Bei Patienten mit spontaner Hypoglykämie oder labilem Diabetes sollten Betablocker nur mit Vorsicht angewendet werden, da diese die Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können. Betablocker können auch Anzeichen von Hyperthyreoidismus maskieren.

Erkrankungen der Cornea

Ophthalmische Betablocker können Augentrockenheit verursachen. Patienten mit Er-

krankungen der Cornea sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Andere Betablocker

Die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Betablockade können sich potenzieren, wenn Timolol Patienten gegeben wird, die bereits einen systemischen Betablocker bekommen. Das Ansprechen dieser Patienten sollte engmaschig überwacht werden. Die Anwendung zweier topischer beta-adrenerg blockierender Substanzen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anaphylaktische Reaktionen

Während der Behandlung mit Betablockern kann bei Patienten mit Atopie oder schweren anaphylaktischen Reaktionen auf verschiedene Allergene in der Anamnese das Ansprechen auf wiederholte Exposition mit diesen Allergenen stärker sein und die übliche Dosierung von Adrenalin zur Behandlung der anaphylaktischen Reaktionen kann unwirksam sein.

Choroidale Ablösung

Unter Anwendung von Kammerwassersuppressoren (z. B. Timolol, Acetazolamid) wurden choroidale Ablösungen nach Filtrationseingriffen beobachtet.

Chirurgische Anästhesie

Ophthalmische Betablocker können systemische beta-adrenerge Wirkungen, z. B. von Adrenalin, blockieren. Der Anästhesist sollte darüber informiert werden, wenn der Patient Timolol erhält.

Wirkungen am Auge

Latanoprost kann durch Zunahme des braunen Pigmentanteils der Iris die Augenfarbe langsam verändern. Bei 16–20 % aller Patienten, die mit Latanoprost/Timolol Augentropfen bis zu einem Jahr behandelt wurden, war ähnlich zu der Erfahrung mit Latanoprost Augentropfen eine verstärkte Irispigmentierung zu sehen (belegt durch Fotografien). Dieser Effekt wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbigen Iriden beobachtet, d. h. bei grün-braunen, gelb-braunen oder blau-/grau-braunen Iriden, und wird durch einen erhöhten Melanin Gehalt 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 Irispigmentierung 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 beobachtet, die resultierende Farbveränderung der Iris ist jedoch möglicherweise dauerhaft.

Nävi (Muttermale) oder Epheliden (Sommerprossen) der Iris werden durch die Behandlung nicht beeinflusst.

Bisher wurde keine Pigmentansammlung im Trabekelwerk oder in der Vorderkammer des Auges beobachtet, die Patienten sollten jedoch regelmäßig untersucht und die Behandlung in Abhängigkeit von der klinischen Situation evtl. abgebrochen werden, wenn sich eine vermehrte Irispigmentierung zeigt. Es wird empfohlen, Patienten vor Behandlungsbeginn über mögliche Veränderungen ihrer Augenfarbe zu informieren. Eine Behandlung nur eines Auges kann eine bleibende unterschiedliche Färbung der Augen zur Folge haben.

Zum entzündlich bedingten Glaukom, dem neovaskulären, dem chronischen Engwinkel- oder angeborenen Glaukom, bei pseudophaken Patienten mit Offenwinkelglaukom und zum Pigmentglaukom liegen keine Erfahrungen mit Latanoprost vor.

Latanoprost hat keine oder nur geringe Wirkung auf die Pupille, Erfahrungen über den Einsatz beim akuten Engwinkelglaukom fehlen jedoch. Daher wird empfohlen, **Latanoprost comp. AbZ** bis zum Vorliegen weiterer Untersuchungsergebnisse in diesen Fällen mit Vorsicht anzuwenden.

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 Prostaglandin-Analoga steht.

Über Makulaödeme, einschließlich zystoider Makulaödeme, wurde während der Behandlung mit Latanoprost berichtet. Diese Erscheinungen wurden hauptsächlich bei aphaken Patienten, bei pseudophaken Patienten mit gerissener hinterer Linsenkapsel oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Makulaödeme, beobachtet. **Latanoprost comp. AbZ** sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Begleitmedikation:

Timolol kann mit anderen Arzneimitteln interagieren (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von 2 lokalen Beta-Blockern oder 2 lokalen Prostaglandinen wird nicht empfohlen.

Doping

Die Anwendung von **Latanoprost comp. AbZ** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Anwendung von Kontaktlinsen

Latanoprost comp. AbZ enthält Benzalkoniumchlorid, das häufig als Konservierungsmittel in Ophthalmika verwendet wird. Es ist bekannt, dass Benzalkoniumchlorid punktförmige und/oder toxische ulzerative Keratopathien, Reizungen am Auge und eine Verfärbung von weichen Kontaktlinsen verursachen kann. Bei häufiger oder langfristiger Anwendung von **Latanoprost comp. AbZ** bei Patienten mit trockenen Augen oder vorgeschädigter Hornhaut ist eine sorgfältige Überwachung notwendig. Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen absorbiert werden und diese sollten vor der Anwendung von **Latanoprost comp. AbZ** entfernt werden; sie können jedoch 15 Minuten danach wieder eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezifische Interaktionsstudien mit Latanoprost/Timolol wurden nicht durchgeführt.

Es liegen Berichte über paradoxe Erhöhungen des Augeninnendrucks nach gleichzeitiger Verabreichung von zwei Prostaglandin-Analoga am Auge vor. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehr Prostaglandinen, Prostaglandin-Analoga oder Prostaglandin-Derivaten nicht empfohlen.

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

Gelegentlich wurde über eine Pupillenerweiterung berichtet, wenn ophthalmische Betablocker zusammen mit Adrenalin (Epinephrin) verabreicht wurden.

Additive Wirkungen sind möglich, wobei Hypotonie und/oder ausgeprägte Bradykardie auftreten können, wenn ophthalmische Betablocker zusammen mit oralen Calcium-Kanalblockern, beta-adrenerg blockierenden Substanzen, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika oder Guanethidin verabreicht werden.

Eine hypertensive Reaktion durch 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).

Es wurde über eine Potenzierung der systemischen Betablockade (z. B. verminderte Herzrate, Depression) während einer kombinierten Behandlung mit CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Latanoprost

Es gibt keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Latanoprost bei schwangeren Frauen.

Studien an Tieren haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Timolol

Es gibt keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Timolol in der Schwangerschaft. Timolol sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, wenn es nicht unbedingt notwendig ist. Zur Verminderung der systemischen Absorption siehe Abschnitt 4.2.

Epidemiologische Studien zeigten keine Missbildungen, aber ein Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerung bei Gabe oraler

Betablocker. Zusätzlich wurden Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atemnot und Hypoglykämie) bei Neugeborenen beobachtet, wenn Betablocker bis zur Geburt verabreicht wurden. Wenn Latanoprost/Timolol bis zur Geburt angewendet wurde, muss das Neugeborene in den ersten Lebenstagen sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Betablocker werden in die Muttermilch ausgeschieden. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass bei therapeutischen Timolol-Dosen in Augentropfen ausreichende Mengen in der Muttermilch vorhanden sind, um klinische Symptome einer Betablockade beim Säugling hervorzurufen. Zur Verringerung einer systemischen Absorption siehe Abschnitt 4.2.

Latanoprost und dessen Metaboliten können in die Muttermilch übergehen. Daher darf **Latanoprost comp. AbZ** bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

Fertilität

Siehe Abschnitt 5.3

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

Die Instillation von Augentropfen kann vorübergehend zu verschwommenem Sehen führen. Patienten sollten keine Fahrzeuge lenken oder Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Latanoprost-bedingte Nebenwirkungen betreffen vorwiegend das okuläre System. Aufgrund von Daten aus der Verlängerung von Pivotalstudien mit Latanoprost/Timolol kam es bei 16–20 % der Patienten zu einer verstärkten Irispigmentierung, die dauerhaft sein kann. In einer offenen, 5-jährigen Studie zur Sicherheit von Latanoprost kam es bei 33 % der Patienten zu einer Irispigmentierung (siehe Abschnitt 4.4). Andere Nebenwirkungen des okulären Systems sind in der Regel vorübergehend und treten beim Eintropfen auf.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Timolol sind systemischer Art und umfassen Bradykardie, Arrhythmie, kongestive Herzinsuffizienz, Bronchospasmen und allergische Reaktionen.

Wie andere topisch angewendete Ophthalmika, wird auch Timolol systemisch aufgenommen. Dies kann zu denselben Nebenwirkungen führen wie sie bei systemischen Betablockern beobachtet werden. Die Häufigkeit systemischer UAW nach Anwendung topischer beta-adrenerger Ophthalmika ist geringer als jene bei Anwendung systemischer Betablocker.

Die behandlungsbedingten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Latanoprost/Timolol beobachtet wurden, sind unten aufgelistet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
			<i>Latanoprost</i> ¹⁾ : Keratitis herpetica
Erkrankungen des Immunsystems			
			<i>Timolol</i> ²⁾ : Systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, lokalisiertem und generalisiertem Ausschlag, Pruritus und anaphylaktischer Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
			<i>Timolol</i> ²⁾ : Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen			
			<i>Timolol</i> ²⁾ : Schlaflosigkeit, Depression, Alpträume, Gedächtnisverlust
Erkrankungen des Nervensystems			
		Kopfschmerzen	<i>Latanoprost</i> ¹⁾ : Schwindel <i>Timolol</i> ²⁾ : Synkope, zerebrovaskuläre Ereignisse, zerebrale Ischämie, Zunahme der Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, Schwindel, Parästhesien und Kopfschmerzen
Augenerkrankungen			
Verstärkte Irispigmentierung	Augenreizungen (einschließlich Stechen, Brennen und Jucken), Augenschmerzen.	Hyperämie des Auges, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen, verstärkter Tränenfluss, Blepharitis, korneale Störungen.	<i>Latanoprost</i> ¹⁾ : Veränderungen der Augenwimpern und der Wimperhaare am Augenlid (Verlängerung, Verdickung, verstärkte Pigmentierung, Zunahme der Anzahl), punktförmige Erosionen des Hornhautepithels, periorbitale Ödeme, Iritis/Uveitis, Makulaödeme*, trockene Augen, Keratitis, Hornhautödeme und -erosionen, fehlergerichtete Augenwimpern, die manchmal zu Augenreizung führen. Iriszyste <i>Timolol</i> ²⁾ : Anzeichen und Symptome von Augenreizungen (z. B. Brennen, Stechen, Juckreiz, Tränen, Rötung), Blepharitis, Keratitis, Verschwommensehen und Ablösung der Choroidea nach einer Filtrationsoperation (siehe Abschnitt 4.4), reduzierte Empfindlichkeit der Hornhaut, trockene Augen, Hornhauterosion, Ptosis, Diplopie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
			<i>Timolol</i> ²⁾ : Tinnitus
Herzerkrankungen			
			<i>Latanoprost</i> ¹⁾ : Verschlechterung einer bestehenden Angina pectoris, Palpitationen <i>Timolol</i> ²⁾ : Bradykardie, Brustschmerzen, Palpitationen, Ödeme, Arrhythmien, kongestive Herzinsuffizienz, AV-Block, Herzstillstand, Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen			
			<i>Timolol</i> ²⁾ : Hypotonie, Raynaud-Syndrom, kalte Hände und Füße
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
			<i>Latanoprost</i> ¹⁾ : Asthma, Verschlechterung von bestehendem Asthma, Atemnot <i>Timolol</i> ²⁾ : Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit bereits vorhandener bronchospastischer Erkrankung), Atemnot, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
			<i>Timolol</i> ²⁾ : Dysgeusie, Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhö, Mundtrockenheit, Abdominalschmerzen, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
		Hautausschlag, Juckreiz	<i>Latanoprost</i> ¹⁾ : Dunkelfärbung der Lidhaut <i>Timolol</i> ²⁾ : Alopezie, psoriasisartiger Ausschlag oder Verschlechterung einer Psoriasis, Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
			<i>Latanoprost</i> ¹⁾ : Gelenk- und Muskelschmerzen <i>Timolol</i> ²⁾ : Myalgia
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
			<i>Timolol</i> ²⁾ : Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
			<i>Latanoprost</i> ¹⁾ : Brustschmerzen <i>Timolol</i> ²⁾ : Asthenie/Müdigkeit

¹⁾ Zusätzlich wurden in klinischen Studien, Spontanmeldungen bzw. in der vorhandenen Literatur spezifische Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Latanoprost beschrieben.

²⁾ Zusätzliche Nebenwirkungen wurden unter ophthalmischen Betablockern beobachtet und können bei Anwendung von Timolol auftreten.

* bei aphaken, pseudophaken Patienten mit gerissener hinterer Linsenkapsel oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Makulaödeme.

Latanoprost comp. AbZ 50 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen

Sehr selten wurden Fälle von Hornhautkalzifizierungen 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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 am Auge oder systemischen Nebenwirkungen nach Überdosierung von Latanoprost bekannt.

Falls Latanoprost unabsichtlich geschluckt 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 µg/kg bei gesunden Probanden verursachte keine Symptome, eine Dosis von 5,5–10 µg/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 – Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten – Timolol, Kombinationen

ATC-Code: S01ED51

Wirkungsweise

Latanoprost comp. AbZ enthält die beiden Wirkstoffe Latanoprost und Timololmaleat. Diese beiden Substanzen senken den Augeninnendruck (IOD) über unterschiedliche Wirkmechanismen und die Kombination beider Substanzen bewirkt eine stärkere Drucksenkung als jede Substanz einzeln verabreicht.

Latanoprost, ein Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -Analogon, ist ein selektiver prostanoider FP-Rezeptor-Agonist, der den Augeninnendruck durch Steigerung des Kammerwasserab-

flusses senkt. Der Hauptwirkmechanismus ist ein erhöhter uveoskleraler Abfluss. Beim Menschen wurde eine gewisse Steigerung des Kammerwasserabflusses auch durch einen verminderten trabekulären Abflusswiderstand beschrieben. Latanoprost beeinflusst die Kammerwasserproduktion, die Blut-Kammerwasser-Schranke und die intraokuläre Blutzirkulation nicht wesentlich. Mittels Fluoreszein-Angiographie konnte gezeigt werden, dass eine chronische Behandlung mit Latanoprost an Affenaugen, bei denen eine extrakapsuläre Linsenextraktion vorgenommen worden war, keinen Einfluss auf die Blutgefäße der Retina hatte. Während einer Kurzzeitbehandlung verursachte Latanoprost beim Menschen keinen Fluoreszeinaustritt 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 betaadrenerge Stimulation. Timolol beeinflusst die Permeabilität für Plasmaproteine der Blut-Kammerwasser-Schranke nicht signifikant. Bei Kaninchen hatte Timolol nach chronischer Behandlung keine Wirkung auf die regionale 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 verabreicht.

In zwei kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über 6 Monate wurde die Augeninnendruck-senkende 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 2- bis 4-wöchigen Einstiegsphase mit Timolol (mittlere Senkung des IOD ab Einstellung von 5 mmHg) wurden nach 6 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 (zweimal täglich) beobachtet. Bei Fortsetzung der Behandlung nach Entblindung war nach 6 weiteren Monaten die Augeninnendruck-senkende Wirkung von Latanoprost/Timolol immer noch anhaltend.

Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass eine Verabreichung am Abend eine wirksamere Senkung des Augeninnendrucks herbeiführen könnte als eine Verabreichung am Morgen. Wenn jedoch eine Empfehlung bezüglich des Zeitpunkts der Verabreichung – entweder morgens oder abends – abgegeben wird, sollten der Lebensstil der Patienten und die voraussichtliche Compliance berücksichtigt werden.

Bei unzureichender Wirksamkeit der fixen Kombination sollte beachtet werden, dass es Studienergebnisse gibt, die zeigen, dass die Anwendung einer freien Kombination von Timolol zweimal täglich und Latanoprost einmal täglich dennoch wirksam sein könnte. Die Wirkung von **Latanoprost comp. AbZ** tritt innerhalb einer Stunde ein, und die maximale Wirkung wird nach 6 bis 8 Stunden erreicht. Bei wiederholter Anwendung wird eine adäquate Augeninnendrucksenkung bis zu 24 Stunden nach Applikation aufrechterhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Latanoprost

Latanoprost ist ein Isopropylester-Prodrug, das pharmakologisch per se inaktiv ist, aber nach Hydrolyse durch Esterasen in der Cornea zur Säure von Latanoprost biologisch aktiv wird. Die Vorstufe wird gut durch die Cornea absorbiert und 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 topischer Anwendung von Latanoprost allein erreicht wird.

Nach einer topischen Applikation am Affenauge wird Latanoprost primär im vorderen Segment, in der Bindehaut und in den Augenhäutern 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 Verabreichung 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 der Augentropfen nach etwa einer Stunde erreicht. Die Dosis wird teilweise systemisch resorbiert und die maximale Plasmakonzentration von 1 ng/ml wird 10–20 Minuten nach topischer Applikation eines Tropfens pro Auge einmal täglich (300 µg/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 in den Urin ausgeschieden.

Latanoprost/Timolol

Es wurden keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Latanoprost und Timolol beobachtet, obwohl im Vergleich zur Monotherapie, 1 bis 4 Stunden nach Verabreichung von Latanoprost/Timolol die ungefähr doppelte Konzentration der Latanoprost-Säure im Kammerwasser zu beobachten war.

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 gleichzeitig verabreichten 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, beeinträchtigte diesen Prozess.

Latanoprost zeigte bei Ratten keinerlei Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität und kein teratogenes Potential bei Ratten und Kaninchen. Embryotoxizitätsstudien an Ratten ergaben keine embryotoxischen Wirkungen von Latanoprost nach Dosierungen bis zu 250 µg/kg/Tag intravenös verabreicht. Dagegen zeigte sich am Kaninchen bei Dosierungen von 5 µg/kg/Tag (etwa das 100-fache der therapeutischen Dosis) und darüber embryofetale Toxizität, die durch ein vermehrtes Auftreten von späten Resorptionen und Aborten sowie durch verminderte Geburtsgewichte gekennzeichnet war.

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

Natriumchlorid
 Benzalkoniumchlorid
 Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
 Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph. Eur.)
 Gereinigtes Wasser
 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 comp. AbZ** Ausfällungen entstehen. Wenn solche Arzneimittel gemeinsam mit **Latanoprost comp. AbZ** verwendet werden, sollten die Augentropfen im Abstand von mindestens 5 Minuten verabreicht 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). Lagerungsbedingungen 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.

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 und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

87361.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 3. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt