

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Latanomed® 50 Mikrogramm/ml Augentropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Augentropfen enthält 50 Mikrogramm Latanoprost.

Ein Tropfen enthält etwa 1,5 Mikrogramm Latanoprost.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 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.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Senkung eines erhöhten Augeninnendrucks bei Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten)

Die empfohlene Dosierung beträgt einmal täglich 1 Tropfen in jedes betroffene Auge. Eine optimale Wirkung wird erreicht, wenn Latanomed am Abend verabreicht wird.

Latanomed sollte nicht häufiger als einmal täglich angewendet werden, da gezeigt wurde, dass eine häufigere Anwendung die augendrucksenkende Wirkung verringert.

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 anderen Augentropfen auch, empfohlen, den Tränensack unter dem inneren Augenwinkel für eine Minute zu komprimieren (punktuellem Verschluss). Dies sollte unmittelbar nach jeder Instillation eines Tropfens erfolgen.

Art der Anwendung

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

Wenn mehr als ein topisches Ophthalmikum angewendet wird, sollten die Arzneimittel in einem zeitlichen Abstand von mindestens 5 Minuten appliziert werden.

Kinder und Jugendliche

Latanomed kann bei Kindern genauso dosiert werden wie bei Erwachsenen. Für Frühgeborene (Gestationsalter unter 36 Wochen) liegen keine Daten vor. Für die Altersgruppe unter einem Jahr liegen nur sehr begrenzt Daten vor (4 Patienten) (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 kann durch Zunahme des braunen Pigmentanteils der Iris die Augenfarbe langsam verändern. Die Patienten sollten vor Beginn der Behandlung darüber informiert werden, dass es zu einer dauerhaften Veränderung der Augenfarbe kommen kann. Eine einseitige Behandlung kann zu einer bleibenden Heterochromie führen.

Die Veränderung der Augenfarbe wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbiger Iris, d. h. mit blau-brauner, grau-brauner, gelb-brauner und grün-brauner Iris beobachtet. In Studien zu Latanoprost setzte die Veränderung im Allgemeinen innerhalb der ersten 8 Behandlungsmonate ein und wurde nur selten im zweiten oder dritten Jahr beobachtet. Eine Farbänderung nach dem vierten Behandlungsjahr wurde nicht beobachtet. Die Progressionsrate der Iripigmentierung nimmt mit der Zeit ab und ist bis zum fünften Jahr stabil. Die Auswirkungen der vermehrten Pigmentierung über das fünfte Jahr hinaus wurden nicht untersucht. In einer offenen 5-Jahres-Studie zur Sicherheit von Latanoprost trat bei 33 % der Patienten eine Iripigmentierung auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Veränderung der Irisfarbe ist in den meisten Fällen geringfügig und wird klinisch häufig nicht wahrgenommen. Die Inzidenz bei Patienten mit gemischtfarbiger Iris lag zwischen 7 bis 85 %, wobei die höchste Inzidenz bei Patienten mit gelb-brauner Iris beobachtet wurde.

Bei Patienten mit homogen blauen Augen wurde keine und bei Patienten mit homogen grauen, grünen oder braunen Augen nur selten eine Veränderung beobachtet.

Die Änderung der Irisfarbe beruht auf einem erhöhten Melaningehalt in den Melanozyten des Irisstromas und nicht auf einer erhöhten Anzahl von Melanozyten. 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 eine vermehrte Braunfärbung annehmen. Nach Absetzen der Behandlung wurde keine weitere Zunahme der braunen Iripigmentierung beobachtet. Die Änderung der Irisfarbe war in den bislang durchgeführten klinischen Studien nicht mit anderen Symptomen oder pathologischen Veränderungen verbunden.

Weder Nävi noch Sommersprossen der Iris werden durch die Behandlung beeinflusst. In klinischen Studien wurde keine Pigmentansammlung im Trabekelwerk oder an anderer Stelle in der Vorderkammer des Auges beobachtet. Die 5-jährige klinische Erfahrung zeigte bislang keine negativen klinischen Folgen der vermehrten Iripigmentierung und die Behandlung mit Latanoprost kann auch bei Auftreten einer Iripigmentierung fortgesetzt werden. Allerdings müssen die Patienten regelmäßig klinisch untersucht werden. Die Behandlung mit Latanoprost

kann abgesetzt werden, wenn die klinische Situation dies rechtfertigt.

Beim chronischen Winkelblockglaukom, bei pseudophaken Patienten mit Offenwinkelglaukom und beim Pigmentglaukom sind die Erfahrungen mit Latanoprost begrenzt. Beim entzündlich bedingten Glaukom und beim Neovaskularisationsglaukom, bei entzündlichen Prozessen am Auge oder beim kongenitalen Glaukom liegen keine Erfahrungen vor.

Latanoprost hat keine oder geringe Wirkungen auf die Pupille, Erfahrungen über den Einsatz von Latanoprost beim akuten Winkelblockglaukom fehlen. Daher wird empfohlen, Latanoprost in diesen Situationen nur mit Vorsicht anzuwenden, bis weitere Daten vorliegen.

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

Latanomed ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit Keratitis herpetica in der Vorgeschichte und sollte bei Fällen von aktiver Herpes-simplex-Keratitis und bei Patienten mit rezidivierender Keratitis herpetica in der Vorgeschichte vermieden werden, insbesondere wenn ein Zusammenhang mit Prostaglandinanaloga besteht.

Es gibt Berichte über Makulaödeme (siehe Abschnitt 4.8), die vorwiegend aphake Patienten, pseudophake Patienten mit gerissener hinterer Linsenkapsel oder Vorderkammerlinse oder Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten eines zystoiden Makulaödems (wie diabetische Retinopathie oder Netzhautvenenverschluss) betrafen. Latanoprost sollte bei aphaken Patienten, pseudophaken Patienten mit gerissener hinterer Linsenkapsel oder Vorderkammerlinse sowie Patienten mit bekannten Risikofaktoren für ein zystoides Makulaödem mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit bekannten prädisponierenden Faktoren für eine Iritis/Uveitis ist Latanoprost mit Vorsicht anzuwenden.

Erfahrungen bei Patienten mit Asthma bronchiale liegen begrenzt vor, allerdings wurden im Rahmen der Postmarketing-Erfahrung einige Fälle von Asthma-Exazerbationen und/oder Dyspnoe beschrieben. Daher müssen Patienten mit Asthma bronchiale mit Vorsicht behandelt werden, bis ausreichende Erfahrungen vorliegen (siehe auch Abschnitt 4.8).

Es wurde eine periorbitale Hautverfärbung beobachtet, die in der Mehrzahl der Fälle japanische Patienten betraf. Der aktuellen Datenlage zufolge ist diese periorbitale Hautverfärbung nicht dauerhaft und bildet sich in einigen Fällen unter fortgesetzter Behandlung mit Latanoprost wieder zurück.

Durch Latanoprost können sich allmählich die Wimpern und Flaumhaare am behandelten Auge und in dessen Umgebung verändern: Diese Änderungen umfassen eine Zunahme der Länge, Dicke, Pigmentierung oder Anzahl der Wimpern oder Haare oder ein fehlgerichtetes Wimpernwachstum. Der-

artige Veränderungen an den Wimpern sind nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Latanomed enthält Benzalkoniumchlorid, ein häufig verwendetes Konservierungsmittel in Ophthalmika. Es wurde berichtet, dass Benzalkoniumchlorid punktförmige und/oder toxische ulzerative Keratopathien verursacht. Benzalkoniumchlorid kann Reizungen am Auge hervorrufen und es ist bekannt, dass es zu Verfärbung weicher Kontaktlinsen führt. Patienten mit trockenen Augen oder eingeschränkter Hornhautfunktion sollten bei häufiger oder längerer Anwendung von Latanomed sorgfältig überwacht werden. Kontaktlinsen können Benzalkoniumchlorid absorbieren und sollten daher vor dem Eintropfen von Latanomed herausgenommen und erst nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Für die Altersgruppe unter einem Jahr liegen nur sehr begrenzt Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vor (4 Patienten) (siehe Abschnitt 5.1). Es gibt keine Daten zu Frühgeborenen (Gestationsalter unter 36 Wochen).

Bei Kindern im Alter von 0 bis unter 3 Jahren, die überwiegend an PCG (primär kongenitalem Glaukom) leiden, ist nach wie vor die chirurgische Therapie (z. B. Trabekulotomie/Goniotomie) die Behandlung der ersten Wahl.

Die langfristige Unbedenklichkeit bei Kindern wurde bisher noch nicht nachgewiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Abschließende Erfahrungen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln liegen nicht vor.

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

In tierexperimentellen Studien hatte Latanoprost keine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5. Präklinische Daten zur Sicherheit).

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung dieses Arzneimittels in der Schwangerschaft ist nicht belegt. Das Arzneimittel weist möglicherweise gefährliche pharmakologische Wirkungen in Bezug auf den Verlauf der Schwangerschaft und das ungeborene Kind oder Neugeborene auf. Deshalb sollte Latanoprost in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Latanoprost und seine Metaboliten können in die Muttermilch übergehen. Deshalb sollte 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 am Auge angewendeten Präparaten kann die Instillation der Augentropfen vorübergehend zu verschwommenem Sehen führen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Mehrzahl der Nebenwirkungen wurde im Bereich der Augen beobachtet. In einer offenen 5-jährigen Studie zur Sicherheit von Latanoprost entwickelten 33 % der Patienten eine Irispigmentierung (siehe Abschnitt 4.4). Weitere Nebenwirkungen am Auge sind in der Regel vorübergehend und treten nur bei Dosisapplikation auf.

Siehe Tabelle auf Seite 2

Kinder und Jugendliche

In zwei klinischen Kurzzeitstudien (≤ 12 Wochen) mit 93 (25 und 68) Kindern war das Sicherheitsprofil ähnlich dem von Erwachsenen. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen identifiziert. 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 anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Abgesehen von Augenreizungen und einer konjunktivalen Hyperämie sind keine weiteren okulären Nebenwirkungen bei Überdosierung von Latanomed bekannt.

Bei versehentlicher Einnahme von Latanomed können die folgenden Informationen nützlich sein:

Eine Flasche enthält 125 Mikrogramm Latanoprost. Mehr als 90 % der Substanz werden bei der ersten Leberpassage verstoffwechselt. Eine intravenöse Infusion von 3 Mikrogramm/kg verursachte bei gesunden Probanden keine Symptome, während eine Dosis von 5,5–10 Mikrogramm/kg Übelkeit, abdominale Schmerzen, Benommenheit/Schwindel, Müdigkeit, Hitzewallungen und Schwitzen zur Folge hatte. Bei Af-

fen wurde Latanoprost in Dosen von bis zu 500 Mikrogramm/kg intravenös infundiert, ohne dass es zu größeren Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System kam.

Die intravenöse Verabreichung von Latanoprost an Affen war mit einer vorübergehenden Bronchokonstriktion verbunden. Dagegen verursachte das 7-Fache der empfohlenen Dosis von Latanoprost nach topischer Applikation am Auge keine Bronchokonstriktion bei Patienten mit mittelschwerem Bronchialasthma. Eine Überdosierung von Latanomed 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- $F_{2\alpha}$ -Analogon, ist ein selektiver prostanoider FP-Rezeptoragonist und senkt den Augeninnendruck über eine Steigerung des Kammerwasserabflusses. Die Senkung des Augeninnendrucks beginnt beim Menschen etwa 3–4 Stunden nach der Applikation und erreicht die maximale Wirkung nach 8–12 Stunden. Die Verminderung des Augeninnendrucks bleibt über mindestens 24 Stunden erhalten.

Tierexperimentelle Studien und Studien beim Menschen weisen darauf hin, dass der hauptsächliche Wirkmechanismus ein verstärkter uveoskleraler Abfluss ist, allerdings wurde beim Menschen auch eine gewisse Erleichterung des Abflusses (Abnahme des Abflusswiderstands) beschrieben.

Zulassungsrelevante Studien haben gezeigt, dass Latanoprost als Monotherapie wirksam ist. Darüber hinaus wurden klinische Studien zu Kombinationstherapien durchgeführt, darunter solche, die die Wirksamkeit von Latanoprost in Kombination mit betaadrenergen Antagonisten (Timolol) nachwiesen. In Kurzzeitstudien (1 oder 2 Wochen) war die Wirkung von Latanoprost in Kombination mit adrenergen Agonisten (Dipivalyl-Epinephrin) oder oralen Carboanhydrasehemmern (Acetazolamid) additiv und mit cholinergen Agonisten (Pilocarpin) zumindest teilweise additiv.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Latanoprost keine signifikanten Auswirkungen auf die Kammerwasserproduktion hat. Es wurde keinerlei Wirkung von Latanoprost auf die Blut-Kammerwasser-Schranke beobachtet.

Latanoprost hatte bei Anwendung in klinischen Dosen in Studien an Affen keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die intraokuläre Blutzirkulation. Unter einer topischen Behandlung kann es jedoch zu einer leichten bis mittelschweren konjunktivalen oder episkleralen Hyperämie kommen.

Die chronische Behandlung mit Latanoprost hatte an Affen Augen, bei denen eine extrakapsuläre Linsenextraktion vorgenommen worden war, der Fluorescein-Angio-

Organklassen	Nebenwirkungen					
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt ¹
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						Keratitis herpetica
Augenerkrankungen	Verstärkte Irispigmentierung, leichte bis mäßige Bindehauthyperämie, Augenreizung (Brennen, Sandkorngefühl, Jucken, Stechen oder Fremdkörpergefühl), Veränderungen der Wimpern und Flaumhaare (Zunahme von Länge, Dicke, Pigmentierung und Anzahl; die allermeisten Berichte betreffen Japaner)	Vorübergehende, meist symptomfreie punktförmige Erosionen des Hornhautepithels, Blepharitis, Augenschmerzen	Augenlidödem, trockenes Auge, Keratitis, verschwommenes Sehen, Konjunktivitis	Iritis/Uveitis (die Mehrzahl der Berichte betrifft Patienten mit begleitenden Risikofaktoren), Makulaödem, symptomatisches Hornhautödem und – erosionen, eriorbitales Ödem, fehlwachsende Wimpern, die in einigen Fällen zu Augenreizungen führen, Bildung einer zweiten Reihe von Wimpernhärchen aus den Meibom-Drüsen (Distichiasis)	Kalzifizierung der Hornhaut ²	Iriszysten
Erkrankungen des Nervensystems						Kopfschmerzen, Benommenheit/Schwindel
Herzerkrankungen					Verschlechterung einer bestehenden Angina pectoris	Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Asthma bronchiale, Asthmaexazerbationen und Dyspnoe		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag	lokal begrenzte Hautreaktionen auf den Augenlidern, Dunkelfärbung der Lidhaut		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						Myalgie, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					Brustschmerzen	

¹) Angaben zur Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar/Angaben zur Häufigkeit der beschriebenen Ereignisse nach der Marktzulassung sind nicht bekannt.

²) Sehr selten wurden Fälle von Hornhautkalzifizierungen unter der Therapie mit phosphathaltigen Augentropfen bei Patienten mit ausgeprägten Hornhautdefekten berichtet.

graphie zufolge keinen Einfluss auf die Blutgefäße in der Netzhaut.

Latanoprost induzierte als Kurzzeittherapie bei pseudophaken menschlichen Augen keinen Fluorescein-Austritt in den hinteren Augenabschnitt.

In klinischen Dosierungen wurden keine signifikanten pharmakologischen Wirkungen von Latanoprost auf das kardiovaskuläre oder respiratorische System beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Latanoprost bei Kindern und Jugendlichen bis einschließlich 18 Jahre wurde in einer 12-wöchigen dop-

pelblinden klinischen Studie zu Latanoprost im Vergleich zu Timolol bei 107 Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck und kindlichem Glaukom nachgewiesen. Frühgeborene mussten 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 unter 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 Ti-

molol-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 0 bis < 3 Jahre basieren auf 13 mit Latanoprost behandelten 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 (Gestationsalter unter 36 Wochen) liegen keine Daten vor.

In der Untergruppe der Patienten mit primär kongenitalem/infantilem Glaukom (PCG) war die Senkung des Augeninnendrucks unter Latanoprost und Timolol vergleichbar. In der Nicht-PCG-Untergruppe (z. B. mit juvenilem Offenwinkelglaukom, aphakem Glaukom) wurden vergleichbare Ergebnisse erzielt wie in der PCG-Gruppe.

Die Wirkung auf den Augeninnendruck zeigte sich nach der ersten Behandlungswoche und sie hielt, wie bei Erwachsenen auch, über den Studienzeitraum von 12 Wochen an.

Siehe Tabelle

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Latanoprost (MG 432,58) ist ein Isopropyl-ester-Prodrug und selbst inaktiv. Die Substanz wird nach Hydrolyse zur Säure von Latanoprost biologisch aktiv.

Das Prodrug wird gut über die Hornhaut resorbiert und die gesamte Substanz, die in das Kammerwasser gelangt, wird während der Passage durch die Hornhaut hydrolysiert.

Studien am Menschen weisen darauf hin, dass die maximale Konzentration im Kammerwasser etwa 2 Stunden nach der topischen Verabreichung erzielt wird.

Latanoprost wird nach topischer Applikation bei Affen vorwiegend in den vorderen Augenabschnitt, die Konjunktiven und die Augenlider verteilt. Nur sehr kleine Mengen des Arzneimittels erreichen den hinteren Augenabschnitt.

Im Auge findet praktisch keine Verstoffwechselung der Säure von Latanoprost statt. Der Hauptmetabolismus erfolgt in der Leber. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt beim Menschen 17 Minuten. Die Hauptmetaboliten, die 1,2-Dinor- und 1,2,3,4-Tetra-nor-Metaboliten, haben keine oder eine nur schwache biologische Aktivität und werden vorwiegend im Urin ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Bei 22 erwachsenen und 25 pädiatrischen Patienten (Geburt bis < 18 Jahre) mit okulärer Hypertension und Glaukom wurde eine offene Pharmakokinetik-Studie zur Untersuchung der Plasmakonzentration von Latanoprostsäure durchgeführt. Alle Altersgruppen wurden über mindestens 2 Wochen mit einem 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 Zweifache höher und bei den Kindern unter 3 Jahren etwa 6-mal 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 Plasmaeliminationshalbwertszeit war kurz (weniger als 20 Minuten) und bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten vergleichbar. Es kam zu keiner Akkumulation von Latanoprostsäure im systemischen Kreislauf im Steady-State.

Tabelle: Senkung des Augeninnendrucks (mmHg) in Woche 12 nach aktiver Behandlungsgruppe und Diagnose bei Studienbeginn

	Latanoprost n = 53		Timolol n = 54	
Mittelwert (SE) bei Studienbeginn	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Änderung gegenüber dem Mittelwert bei Studienbeginn in Woche 12 [†] (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-Wert vs. Timolol	0,2056			
	PCG n = 28	Nicht-PCG n = 25	PCG n = 26	Nicht-PCG n = 28
Mittelwert (SE) bei Studienbeginn	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Änderung gegenüber dem Mittelwert bei Studienbeginn 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 der Basis eines Kovarianzanalysemodells (ANCOVA).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sowohl die okuläre als auch die systemische Toxizität von Latanoprost wurde an mehreren Tierspezies untersucht. Latanoprost wird im Allgemeinen gut vertragen. Zwischen der klinischen am Auge verabreichten Dosis und systemischer Toxizität besteht ein Sicherheitsfaktor von mindestens 1.000. Hohe Dosen von Latanoprost, die etwa dem 100fachen der klinischen Dosis pro Kilogramm Körpergewicht entsprechen, führten nach intravenöser Verabreichung an nicht-anästhesierte Affen zu einem Anstieg der Atemfrequenz, welcher wahrscheinlich auf eine kurzzeitige Bronchokonstriktion zurückzuführen war. In tierexperimentellen Studien hatte Latanoprost keine sensibilisierenden Eigenschaften.

Bei Kaninchen und Affen wurden unter Dosen von bis zu 100 Mikrogramm/Auge/Tag (die klinische Dosis beträgt etwa 1,5 Mikrogramm/Auge/Tag) keine toxischen Wirkungen am Auge beobachtet. Allerdings wurde gezeigt, dass Latanoprost bei Affen eine vermehrte Irispigmentierung induziert.

Der Mechanismus der vermehrten Pigmentation scheint in einer Stimulation der Melaninproduktion in Melanozyten der Iris zu bestehen. Es wurden keine proliferativen Veränderungen beobachtet. Die Änderung der Irisfarbe kann dauerhaft bestehen bleiben. In Studien zur chronischen Toxizität von Latanoprost am Auge haben Dosen von 6 Mikrogramm/Auge/Tag vermehrte Fissuren der Lider verursacht. Diese Wirkung ist reversibel und tritt in Dosen oberhalb der klinischen Dosis auf. Sie wurde beim Menschen nicht beobachtet.

Latanoprost erzielte in Rückmutationstests an Bakterien, im Mauslymphoma- und im Maus-Micronucleus-Test negative Ergebnisse. *In vitro* wurden an menschlichen Lymphozyten Chromosomenaberrationen beobachtet. Vergleichbare Wirkungen wurden mit Prostaglandin F_{2α}, einem natürlich auftretenden Prostaglandin, beobachtet, was auf einen stoffklassenspezifischen Effekt hinweist.

Weitere Mutagenitätsstudien zur unprogrammierten DNA-Synthese (*in vitro/in vivo*) an Ratten fielen negativ aus und deuten darauf hin, dass Latanoprost kein mutagenes Potenzial hat. Studien zum kanzeroge-

nen Potenzial an Mäusen und Ratten waren negativ.

In tierexperimentellen Studien hatte Latanoprost keine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität. In der Embryotoxizitätsstudie an Ratten wurde unter intravenösen Dosen (5, 50 und 250 Mikrogramm/kg/Tag) von Latanoprost keine Embryotoxizität beobachtet. Allerdings induzierte Latanoprost bei Kaninchen in Dosen von 5 Mikrogramm/kg/Tag und darüber eine embryonale Wirkung.

Die Dosis von 5 Mikrogramm/kg/Tag (etwa das 100fache der klinischen Dosis) verursachte eine signifikante embryofetale Toxizität, die durch eine erhöhte Inzidenz von späten Resorptionen und Aborten sowie ein verringertes fetales Gewicht gekennzeichnet war.

Es wurde kein teratogenes Potenzial nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat
Dinatriumhydrogenphosphat
Benzalkoniumchlorid
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass es bei Mischung von Thiomersal-haltigen Augentropfen mit Latanoprost zu einer Ausfällung kommt. Bei Anwendung derartiger Arzneimittel müssen die Augentropfen in einem Abstand von mindestens 5 Minuten angewendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem ersten Öffnen: 2 Jahre
Dauer der Haltbarkeit nach dem Öffnen des Behältnisses: 4 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Die Flasche in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nach dem ersten Öffnen der Flasche: Nicht über 25 °C lagern und innerhalb von vier Wochen aufbrauchen.



6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte und Polyethylen niederer Dichte mit Tropfenapplikator und Schraubverschluss.
Eine Flasche enthält 2,5 ml Augentropfenlösung entsprechend etwa 80 Tropfen der Lösung.

Packungsgrößen:

1 × 2,5-ml-Flasche,
3 × 2,5-ml-Flasche,
6 × 2,5-ml-Flasche.

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.: 34954 247-0
Fax: 34954 247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

80004.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

02. September 2011

10. STAND DER INFORMATION

01.2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt