

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Latano-Vision® 50 Mikrogramm/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Augentropfenlösung enthält 50 Mikrogramm Latanoprost.

2,5 ml Augentropfen (entspricht dem Inhalt einer Flasche) enthalten 125 Mikrogramm Latanoprost.

Ein Tropfen enthält ungefähr 1,5 Mikrogramm Latanoprost.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,2 mg Benzalkoniumchlorid/ml Augentropfenlösung und 6,34 mg Phosphate/ml Augentropfenlösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung.

Die Lösung ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

pH 6,4-7,0

Osmolalität 240-290 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Zur Senkung eines erhöhten Augeninnendrucks bei pädiatrischen Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck und Glaukoma.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Empfohlene Dosis für Erwachsene (einschließlich älterer Patienten):

Die empfohlene Behandlung ist ein Augentropfen einmal täglich in das betroffene Auge/die betroffenen Augen. Eine optimale Wirkung wird erreicht, wenn *Latano-Vision* am Abend angewendet wird.

Die Dosis von *Latano-Vision* sollte einmal täglich nicht überschreiten, da eine häufigere Anwendung die augeninnendrucksenkende Wirkung nachweislich verringert.

Wenn eine Dosis versäumt wird, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis wie gewohnt weitergeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Latano-Vision Augentropfen können bei pädiatrischen Patienten in der gleichen Dosierung angewandt werden wie bei Erwachsenen. Es liegen keine Daten zu Frühgeborenen (vor der 36. Schwangerschaftswoche) vor. Es liegen nur begrenzt Daten zur Altersgruppe < 1 Jahr (4 Patienten) vor (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

Wie bei anderen Augentropfen auch, ist zu empfehlen, auf den Tränensack im inneren Augenwinkel für eine Minute Druck auszuüben (punkteller Verschluss), um eine mögliche systemische Absorption zu verringern. Dies sollte direkt nach jeder Instillation eines Tropfens erfolgen.

Kontaktlinsen sollten vor der Verabreichung der Augentropfen entnommen werden und können nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden.

Bei einer Therapie mit verschiedenen topischen Ophthalmologika sollten die Arzneimittel jeweils im Abstand von mindestens fünf Minuten verabreicht werden.

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 allmählich durch zunehmende Anzahl der braunen Pigmente in der Iris Veränderungen der Augenfarbe hervorrufen. Die Patienten sollten vor Behandlungsbeginn über mögliche dauerhafte Veränderungen ihrer Augenfarbe informiert werden. Eine unilaterale Behandlung kann eine bleibende Heterochromie zur Folge haben.

Die Veränderungen der Augenfarbe wurden vorwiegend bei Patienten mit verschiedenfarbiger Iris, d. h. blau-braun, grau-braun, gelb-braun und grün-braun, beobachtet. Studien zu *Latanoprost* zeigen, dass die Veränderungen für gewöhnlich in den ersten acht Behandlungsmonaten eintreten, selten im zweiten oder dritten Jahr und nach dem vierten Behandlungsjahr gar nicht beobachtet werden. Die Progressionsrate der Iripigmentierung nimmt mit der Zeit ab und ist über fünf Jahre lang stabil. Der Effekt einer erhöhten Pigmentierung wurde über das fünfte Jahr hinaus nicht evaluiert. In einer offenen Studie zur Sicherheit von *Latanoprost* über fünf Jahre entwickelten 33 % der Patienten eine Iripigmentierung (siehe 4.8). Die farbliche Veränderung der Iris ist in den meisten Fällen geringfügig und wird oftmals im klinischen Zusammenhang nicht beobachtet. Die Inzidenz bei Patienten mit verschiedenfarbiger Iris reichte von 7 bis 85 %, wobei eine gelb-braune Iris die höchste Inzidenz aufweist. Bei Patienten mit homogen blauen Augen wurden keine Veränderungen beobachtet und bei Patienten mit homogen grauen, grünen oder braunen Augen wurde eine Veränderung nur selten beobachtet.

Die Farbveränderungen sind auf einen erhöhten Melaningehalt in den stromalen Melanozyten der Iris zurückzuführen und nicht auf die Zunahme der Melanozytenzahl. Die braune Pigmentierung um die Pupille breitet sich typischerweise konzentrisch in Richtung Peripherie der betroffenen Augen aus, jedoch können auch die gesamte Iris oder Teile der Iris bräunlicher werden. Nach Absetzen der Behandlung wurde keine weitere Zunahme der braunen Iripigmentierung beobachtet. Bislang wurde in klinischen Studien kein Zusammenhang zwischen ihr und Symptomen oder pathologischen Veränderungen hergestellt.

Weder Naevi noch Epheliden der Iris zeigten Veränderungen durch die Behandlung.

Pigmentansammlungen im Trabekelwerk oder in anderen Stellen in der vorderen Augenkammer wurden in klinischen Studien nicht beobachtet. Basierend auf 5 Jahren klinischer Erfahrung hat sich nicht gezeigt, dass eine gesteigerte Iripigmentierung negative klinische Folgen mit sich bringt und dass auch mit *Latanoprost* weiterbehandelt werden kann, wenn die Iripigmentierung einsetzt.

Dennoch sollten Patienten regelmäßig überwacht werden und wenn es die klinische Situation erfordert, kann die Behandlung mit *Latanoprost* eingestellt werden.

Beim chronischen Engwinkelglaukom, bei pseudophaken Patienten mit Offenwinkelglaukom und beim Pigmentglaukom sind die Erfahrungen mit *Latanoprost* begrenzt. Es liegen keine Erfahrungen zu *Latanoprost* bei entzündlichen und neovaskulären Glaukomen oder entzündlichen Augenerkrankungen vor. *Latanoprost* zeigt keine bzw. eine geringfügige Wirkung auf die Pupille, es liegen jedoch keine Erfahrungen zu akuten Glaukomanfällen bei Winkelblockglaukomen vor. Daher wird empfohlen, *Latanoprost* bei diesen Erkrankungen mit Vorsicht anzuwenden bis weitere Erfahrungswerte vorliegen.

Es liegen begrenzt Studiendaten zur Anwendung von *Latanoprost* während der peri-operativen Periode einer Kataraktoperation vor. *Latanoprost* sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Latanoprost sollte bei Patienten mit vorausgegangener herpetischer Keratitis mit Vorsicht angewendet werden. Es sollte bei aktiver Herpes-simplex-Keratitis und bei Patienten mit einer Vorgeschichte von wiederkehrender herpetischer Keratitis, besonders im Zusammenhang mit Prostaglandin-Analoga, vermieden werden.

Von aufgetretenen Makulaödemen (siehe Abschnitt 4.8) wurde hauptsächlich bei aphakischen Patienten, pseudoaphakischen Patienten mit gerissenen Linsenhinterkapseln oder Vorderkammerlinsen bzw. bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für zystoide Makulaödeme (wie z. B. diabetische Retinopathie und retinaler Venenverschluss) berichtet. *Latanoprost* sollte bei aphakischen Patienten, pseudoaphakischen Patienten mit gerissenen Linsenhinterkapseln oder Vorderkammerlinsen bzw. bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für zystoide Makulaödeme mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit bekannter Prädisposition für Iritis/Uveitis ist *Latanoprost* mit Vorsicht anzuwenden.

Es liegen begrenzt Erfahrungen zu Asthma-Patienten vor, nach Markteinführung wurde jedoch in einigen Fällen von einer Verschlimmerung des Asthmas und/oder Atembeschwerden berichtet. Bis ausreichende Erfahrungen vorliegen, sollten Asthma-Patienten daher mit Vorsicht behandelt werden, siehe auch Abschnitt 4.8.

Periorbitale Verfärbungen der Haut wurden beobachtet, vorwiegend bei Patienten japanischer Herkunft. Erfahrungsgemäß hat sich bislang gezeigt, dass periorbitale Verfärbungen der Haut nicht dauerhaft sind und in einigen Fällen auch bei Fortführung der Behandlung mit *Latanoprost* reversibel waren.

Latanoprost kann im Lauf der Zeit Veränderungen der Wimpern und des Vellushaars des behandelten Auges und dessen Umgebung zur Folge haben. Zu diesen Veränderungen zählen unter anderem eine Zunahme der Länge, Dicke, Pigmentierung, Anzahl der Wimpern oder Haare sowie fehlgerichtetes Wachstum der Wimpern. Die Wimpernveränderungen sind nach Einstellen der Behandlung reversibel.

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mg Benzalkoniumchlorid/ml Augentropfenlösung und 6,34 mg Phosphate/ml Augentropfenlösung.

Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen (siehe Abschnitt 4.2). Es wurde berichtet, dass Benzalkoniumchlorid punktförmige Keratopathien und/oder toxische ulzerative Keratopathien verursacht sowie Reizungen des Auges hervorrufen kann. Bei häufiger oder langfristiger Anwendung von *Latanoprost* ist eine engmaschige Überwachung von Patienten mit trockenen Augen oder mit Erkrankungen, bei der die Hornhaut in Mitleidenschaft gezogen ist, erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzt Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit in der Altersgruppe < 1 Jahr (4 Patienten) vor (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine Daten zu Frühgeborenen (vor der 36. Schwangerschaftswoche) vor. Bei Kindern zwischen 0 bis < 3 Jahren, die hauptsächlich an einem primären kongenitalen Glaukom (PCG) leiden, bleibt die Operation (z. B. Trabekulotomie/Goniotomie) die Erstlinientherapie. Die Langzeitsicherheit bei Kindern ist bislang nicht erwiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Abschließende Erfahrungen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln liegen nicht vor. Es gibt Berichte über paradoxe Erhöhungen des Augeninnendrucks nach der gleichzeitigen Gabe 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

Schwangerschaft

Die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Anwendung beim Menschen während der Schwangerschaft ist nicht belegt. Es weist möglicherweise gefährliche pharmakologische Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft, auf das Ungeborene oder das Neugeborene auf. *Latano-Vision* darf deshalb in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Latanoprost und dessen Metaboliten können in die Muttermilch übergehen. Deshalb darf *Latano-Vision* nicht bei stillenden Frauen angewendet werden oder stillende Frauen sollten vorher abstillen.

Fertilität

In Tierstudien zeigte sich, dass Latanoprost keine Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen oder weiblichen Tiere hat (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Wie bei anderen Augenpräparaten kann die Verabreichung der Augentropfen vorübergehend zu verschwommenem Sehen führen. Bis sich dies wieder normalisiert hat, sollte der Patient nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die meisten Nebenwirkungen wurden im Bereich des Auges beobachtet. In einer offenen Studie zur Sicherheit von Latanoprost über 5 Jahre entwickelten 33% der Patienten eine Irispigmentierung (siehe Abschnitt 4.4). Weitere Nebenwirkungen am Auge sind im Allgemeinen vorübergehend und treten bei der Verabreichung der Dosis auf.

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Häufigkeit geordnet:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	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
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Keratitis herpetica*§	
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen*, Benommenheit*		
Augenerkrankungen	Hyperpigmentierung der Iris, leichte bis mittelschwere Bindehauthyperämie, Augenreizung (Brennen, Jucken, Stechen und schwaches Fremdkörpergefühl), Veränderungen der Wimpern und Flaumhaare des Augenlids (länger, dicker, erhöhte Pigmentierung und höhere Anzahl von Wimpern)	Meist symptomfreie, punktförmige Keratitis, Blepharitis, Schmerzgefühl im Auge, Photophobie, Konjunktivitis*	Augenlidödem, trockenes Auge, Keratitis*, verschwommenes Sehen, Makulaödem einschließlich zystoides Makulaödem*, Uveitis*	Iritis*, Hornhautödem*, Hornhauterosion, periorbitales Ödem, Trichiasis*, Distichiasis, Iriszyste*§, lokal begrenzte Hautreaktionen auf dem Augenlid, Dunkelfärbung der Lidhaut, Pseudo-Pemphigoid der Bindehaut*§	Periorbitale Veränderungen sowie Veränderungen des Augenlids, die zu einer Vertiefung des Oberlidsulkus führen
Herzerkrankungen			Angina pectoris, Palpitationen*		Instabile Angina pectoris
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma*, Atemnot*	Verstärkung von bestehendem Asthma	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Übelkeit, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ausschlag	Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Myalgie*, Arthralgie*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Brustschmerzen*		

* UAW nach dem Inverkehrbringen

§ Berechnung der UAW-Frequenz gemäß „Dreierregel“

Andere mögliche Nebenwirkungen

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

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Es liegen keine Informationen vor.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil zweier klinischer Kurzzeitstudien (≤ 12 Wochen) mit 93 (25 und 68) pädiatrischen Patienten war vergleichbar mit jenem von Erwachsenen und es wurden keine neuen unerwünschten Ereignisse festgestellt. Das Kurzzeitsicherheitsprofil der verschiedenen pädiatrischen Teilpopulationen war ebenfalls ähnlich (siehe Abschnitt 5.1). Unerwünschte Ereignisse, die im Vergleich zu Erwachsenen in der pädiatrischen Population häufiger beobachtet wurden, sind Nasopharyngitis und Pyrexie.

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

Bei Überdosierung von *Latanoprost* können okuläre Reizungen und Bindehauthyperämien auftreten. Darüber hinaus sind keine weiteren okulären Nebenwirkungen bekannt.

Sollte *Latanoprost* aus Versehen 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 führte bei gesunden Probanden zu einem 200-fach höheren durchschnittlichen Plasmaspiegel im Vergleich zur klinischen Dosis und verursachte keine Symptome. Eine Dosis von 5,5-10 Mikrogramm/kg verursachte jedoch Übelkeit, abdominale Schmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Hitzegefühl und Schwitzen. Affen wurde *Latanoprost* intravenös in Dosen bis zu 500 Mikrogramm/kg infundiert, ohne dass deutliche Wirkungen auf das Herzkreislaufsystem beobachtet werden konnten.

Die intravenöse Verabreichung von *Latanoprost* wurde bei Affen von einer vorübergehenden Verengung der Bronchien begleitet. Dagegen verursachte das Siebenfache der empfohlenen Dosis von *Latanoprost* topisch an den Augen verabreicht keine Bronchokonstriktion bei Patienten mit mäßig ausgeprägtem Bronchialasthma.

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

Wirkmechanismus

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

Studien bei Tieren und Menschen zeigen, dass der Hauptwirkmechanismus ein gesteigerter uveosklarer Abfluss ist, jedoch wurde beim Menschen eine gewisse Steigerung des Kammerwasserabflusses auch durch einen verminderten Abflusswiderstand beschrieben.

Pharmakodynamische Wirkungen

Zulassungsstudien haben die Wirksamkeit von *Latanoprost* als Monotherapie gezeigt. Zusätzlich wurden klinische Studien zur Kombinationstherapie durchgeführt. Diese beinhalten Studien, die zeigen, dass Latanoprost in Kombination mit beta-adrenergen Antagonisten (Timolol) wirksam ist. Kurzzeitstudien (1 bis 2 Wochen) deuten darauf hin, dass Latanoprost in Kombination mit adrenergen Agonisten (Dipivalyl-Epinephrin) oder oralen Carboanhydrasehemmern (Acetazolamid) additiv und mit cholinergen Agonisten (Pilocarpin) zumindest teilweise additiv wirkt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 klinischer Dosierung keinen oder nur einen vernachlässigbaren Effekt auf die intraokulare Blutzirkulation. Bei topischer Anwendung kann jedoch eine leichte bis mäßig ausgeprägte Hyperämie der Bindehaut oder Episklera des Auges auftreten.

Mittels Fluorescein-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 Retina hatte.

Während einer Kurzzeitbehandlung verursachte Latanoprost beim Menschen keinen Fluoresceinaustritt im posterioren Teil von pseudophaken Augen.

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

Kinder und Jugendliche

In einer 12-wöchigen doppelblinden klinischen Vergleichsstudie von Latanoprost und Timolol wurde die Wirksamkeit von Latanoprost bei pädiatrischen Patienten (≤ 18 Jahre) gezeigt. Eingeschlossen waren 107 Patienten mit diagnostizierter okulärer Hypertonie und Glaukom. Nur Neugeborene ab mindestens der 36. Schwangerschaftswoche wurden eingeschlossen. Die Patienten erhielten entweder einmal täglich 0,005 %-iges Latanoprost oder zweimal täglich 0,5 %-iges Timolol (oder optional 0,25 % bei Patienten unter drei Jahren). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die mittlere Reduktion des Augeninnendrucks (AID) von der Baseline bis Studienwoche 12. Die mittleren AID-Reduktionen in den Latanoprost- und Timolol-Gruppen waren ähnlich. Bei allen untersuchten Altersgruppen (0 bis < 3 Jahre, 3 bis < 12 Jahre und 12 bis 18 Jahre) war die mittlere AID-Reduktion in Woche 12 in der Latanoprost-Gruppe vergleichbar mit jener in der Timololgruppe. Die Wirksamkeitsdaten in der Altersgruppe 0 bis < 3 Jahre stützten sich dennoch im Fall von Latanoprost

nur auf 13 Patienten und es wurde keine relevante Wirksamkeit bei den 4 Patienten nachgewiesen, die die Altersgruppe 0 bis < 1 Jahre in der pädiatrischen Studie repräsentierten. Es liegen keine Daten zu Frühgeborenen (vor der 36. Schwangerschaftswoche) vor. Die AID-Reduktionen bei den Patienten in der PKG-Subgruppe (primäres kongenitales/infantiles Glaukom) waren ähnlich zwischen der Latanoprost-Gruppe und der Timolol-Gruppe. Die Subgruppe ohne PKG (z. B. juveniles Offenwinkelglaukom, aphakisches Glaukom) zeigte ähnliche Ergebnisse wie die PKG-Gruppe. Die Wirkung auf den AID wurde nach der ersten Behandlungswoche (siehe Darstellung) beobachtet und wurde, wie bei den Erwachsenen, über den Zeitraum der 12-wöchigen Studie aufrechterhalten.

Tabelle: AID-Reduktion (mmHg) in Woche 12 nach aktiver Behandlungsgruppe und Baseline-Diagnose

	Latanoprost (N=53)		Timolol (N=54)	
Mittlere Baseline (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Woche 12 Änderung von mittlerer Baseline† (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-Wert vs. Timolol	0,2056			
	PKG N=28	Kein PKG N= 25	PKG N=26	Kein PKG N=28
Mittlere Baseline (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Woche 12 Änderung von mittlerer Baseline† (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.

† Angepasste Schätzung basierend auf einem Kovarianzanalyse (ANCOVA)-Modell.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Latanoprost (MG 432,58) ist ein Isopropylester-Prodrug, das an sich pharmakologisch inaktiv ist. Nach der Hydrolyse zur Säure wird Latanoprost biologisch aktiv.

Resorption

Die Vorstufe wird gut durch die Cornea absorbiert. Sämtliches ins Kammerwasser gelangende Arzneimittel wird während der Hornhautpassage hydrolysiert.

Studien beim Menschen weisen darauf hin, dass die maximale Konzentration im Kammerwasser etwa zwei Stunden nach der topischen Verabreichung erreicht wird.

Verteilung

Nach einer topischen Applikation im Affenauge wird Latanoprost primär im vorderen Augenabschnitt, in der Bindehaut und im Gewebe der Augenlider verteilt. Nur sehr kleine Mengen erreichen den hinteren Augenabschnitt.

Biotransformation

Die Säure von Latanoprost wird im Auge praktisch nicht metabolisiert. Der Hauptmetabolismus findet in der Leber statt. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt beim Menschen 17 Minuten. 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 primär über den Harn ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Eine pharmakokinetische Open-Label-Studie zu Säurekonzentrationen von Latanoprost im Blutplasma wurde an 22 Erwachsenen und 25 pädiatrischen Patienten (ab Geburt bis < 18 Jahre) mit okulärer Hypertonie und Glaukom durchgeführt. Alle Altersgruppen wurden mit 0,005 %-igem Latanoprost behandelt. Es wurde für mindestens 2 Wochen ein Tropfen täglich in jedes Auge verabreicht. Die systemische Exposition von Säure war im Vergleich zu Erwachsenen bei 3- bis < 12-Jährigen ungefähr 2-mal höher und 6-mal höher bei Kindern < 3 Jahren. Eine große Sicherheitsmarge (therapeutische Breite) bezüglich unerwünschter systemischer Ereignisse wurde aber eingehalten (siehe Abschnitt 4.9). Die mediane Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration wurde bei allen Altersgruppen 5 Minuten nach Verabreichung der Dosis erreicht. Die mediane Plasmaeliminations-Halbwertszeit war kurz (< 20 Minuten) – ähnlich bei pädiatrischen Patienten und Erwachsenen – und führte im stabilen Gleichgewicht (Steady State) zu keiner Ansammlung von Latanoprostsäure im systemischen Blutkreislauf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sowohl die okuläre als auch die systemische Toxizität von Latanoprost wurde an mehreren Tierarten untersucht. Im Allgemeinen wird Latanoprost gut vertragen. Zwischen der klinisch am Auge verabreichten Dosis und systemischer Toxizität besteht eine 1000-fache Sicherheitsmarge (therapeutische Breite). Hohe Latanoprost Dosen, die etwa dem 100-fachen der klinischen Dosierung pro kg Körpergewicht entsprechen und intravenös an nicht anästhesierte Affen verabreicht wurden, verursachten eine Erhöhung der Atemfrequenz, die wahrscheinlich auf eine kurz andauernde Konstriktion 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 (klinische Dosierung 1,5 Mikrogramm/Auge/Tag). Jedoch verursachte Latanoprost in Affen eine verstärkte Pigmentierung der Iris.

Der Mechanismus, der der verstärkten Irispigmentierung zugrunde liegt, scheint eine Anregung der Melaninproduktion in den Melanozyten der Iris zu sein. Proliferative Veränderungen wurden nicht beobachtet. Die Veränderungen der Iris sind möglicherweise dauerhaft.

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Latanoprost am Auge haben Verabreichungen von 6 Mikrogramm/Auge/Tag das vermehrte Auftreten von Fissuren der Lider verursacht. Dieser reversible Effekt trat bei Dosen über der klinischen Dosis auf und wurde beim Menschen nicht beobachtet.

Latanoprost zeigte negative Ergebnisse in reversen Mutationstests in Bakterien, Genmutationen im Maus-Lymphoma- und im Maus-Mikronukleustest. In vitro wurden an humanen Lymphozyten Chromosomenaberrationen beobachtet. Ähnliche Wirkungen wurden mit Prostaglandin F_{2α}, einem natürlichen Prostaglandin, 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 verliefen bei Mäusen und Ratten negativ.

In Tierstudien wurde keinerlei Einfluss von Latanoprost auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet. Embryotoxizitätsstudien an Ratten ergaben keine embryotoxischen Wirkungen von Latanoprost in intravenös verabreichten Dosierungen von 5, 50 und 250 Mikrogramm/kg/Tag. Dagegen zeigten sich bei Kaninchen bei Dosierungen von 5 Mikrogramm/kg/Tag und darüber embryonale Effekte.

Die Dosis von 5 Mikrogramm/kg/Tag (etwa das 100-fache der klinischen Dosis) bewirkte eine signifikante embryofetale 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, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

In vitro-Studien haben gezeigt, dass beim Mischen von Thiomersal-haltigen Augentropfen mit *Latano-Vision* eine Ausfällung stattfindet. Wenn solche Arzneimittel verwendet werden, sollten die Augentropfen im Abstand von mindestens fünf Minuten verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Dauer der Haltbarkeit: 24 Monate.

Dauer der Haltbarkeit nach Öffnen des Behältnisses: 4 Wochen.

Nach dem ersten Öffnen der Flasche: nicht über 25°C lagern. Dieses Arzneimittel sollte vier Wochen nach dem ersten Öffnen entsorgt werden, auch wenn der Inhalt nicht vollständig aufgebraucht wurde.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Für genauere Informationen siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

LDPE-Flasche mit HDPE-Schraubverschluss.

Jede Flasche enthält 2,5 ml Augentropfenlösung. Dies entspricht ungefähr 80 Tropfen Lösung. Packungsgrößen: 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml und 6 x 2,5 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

OmniVision GmbH
Lindberghstraße 9
82178 Puchheim
Deutschland
+49 89 84 07 92 30
+49 89 84 07 92 40
E-Mail: info@omnivision.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

82805.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Oktober 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. Juli 2015

10. STAND DER INFORMATION

März 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig