

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Latanoprost STADA® 50 Mikrogramm/ml
Augentropfen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Augentropfen enthält 50 Mikrogramm Latanoprost.
2,5 ml Augentropfen (entspricht dem Inhalt eines Fläschchens) enthalten 125 Mikrogramm Latanoprost.
1 Tropfen enthält etwa 1,5 Mikrogramm Latanoprost.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml Augentropfenlösung enthält 0,2 mg Benzalkoniumchlorid und 6,34 mg Phosphate.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen
Klare, farblose Lösung. pH-Wert: 6,4–7,0.
Osmolalität: 240–290 mosmol/kg

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**Dosierung**

Erwachsene (einschließlich älterer Patienten)
Die empfohlene Therapie ist 1 Tropfen täglich in das erkrankte Auge/die erkrankten Augen. Eine optimale Wirkung wird erreicht, wenn Latanoprost STADA® am Abend verabreicht wird.

Latanoprost STADA® sollte nur 1-mal täglich verabreicht werden, da erwiesenermaßen eine häufigere Verabreichung die augeninnendrucksenkende Wirkung vermindert.

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

Kinder und Jugendliche

Latanoprost STADA®-Augentropfen können bei Kindern genauso dosiert werden wie bei Erwachsenen. Für Frühgeborene (Gestationsalter unter 36 Wochen) liegen keine Daten vor. Für die Altersgruppe unter einem Jahr (vier Patienten) liegen nur begrenzt Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

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.

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

Bei einer Therapie mit verschiedenen topischen Ophthalmika sollten diese jeweils im Abstand von mindestens 5 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 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 unilaterale Behandlung kann eine bleibende Heterochromie zur Folge haben.

Die Veränderung der Augenfarbe wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbiger Iris, d.h. blau-braun, grau-braun, gelb-braun oder grün-braun, beobachtet. In Studien zu Latanoprost setzte die 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 Lauf der Zeit und ist bis zum fünften Jahr stabil. Die Auswirkung einer erhöhten Pigmentierung über das fünfte Jahr hinaus wurde nicht bewertet. 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 klinisch oft nicht wahrgenommen. Die Inzidenz bei Patienten mit gemischtfarbiger Iris lag zwischen 7 und 85%, wobei die höchste Inzidenz bei gelb-brauner Iris beobachtet wurde.

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

Die Veränderung der Farbe wird durch einen erhöhten Melaningehalt in den stromalen Melanozyten der Iris verursacht – die Anzahl der Melanozyten selbst nimmt nicht zu. Die braune Irispigmentierung 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 der braunen Irispigmente beobachtet. Bisher war sie in klinischen Studien weder von anderen Symptomen noch von pathologischen Veränderungen begleitet.

Naevi oder Epheliden der Iris wurden durch die Behandlung nicht verändert. In klinischen Studien wurde bisher keine Pigmentansammlung im Trabekelwerk oder an anderer Stelle in der Vorderkammer des Auges beobachtet. Die 5-jährige klinische Erfahrung zeigte bisher keine negativen klinischen Folgen der erhöhten Irispigmentierung, und die Behandlung mit Latanoprost kann bei Auftreten einer Irispigmentierung fortgesetzt werden. Die Patienten sollten jedoch regelmäßig untersucht werden und

die Behandlung mit Latanoprost kann abgebrochen werden, wenn die klinische Situation dies rechtfertigt.

Beim chronischen Winkelblock-Glaukom, bei pseudophaken Patienten mit Offenwinkel-Glaukom und beim Pigment-Glaukom sind die Erfahrungen mit Latanoprost begrenzt. Beim entzündlich bedingten Glaukom, beim Neovaskularisationsglaukom, bei entzündlichen Prozessen am Auge oder beim angeborenen Glaukom liegen keine Erfahrungen mit Latanoprost vor. Latanoprost hat keine oder nur geringe Wirkung auf die Pupille. Erfahrungen über den Einsatz beim akuten Winkelblockglaukom fehlen. Latanoprost sollte daher in diesen Situationen 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.

Latanoprost ist bei Patienten mit Herpes-Keratitis in der Anamnese mit Vorsicht anzuwenden. Bei Fällen von aktiver Herpes-simplex-Keratitis und bei Patienten mit rezidivierender Herpes-Keratitis in der Anamnese, insbesondere im Zusammenhang mit Prostaglandinanaloga, sollte die Anwendung von Latanoprost vermieden werden.

Über Makulaödeme wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8), vorwiegend bei aphaken Patienten, pseudophaken Patienten mit gerissener Hinterkapsel oder mit Vorderkammerlinse oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten eines zystoiden Makulaödems (z.B. diabetische Retinopathie oder Netzhautvenenthrombosen). Bei aphaken Patienten, 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 bekannten Risikofaktoren für das Auftreten einer Iritis/Uveitis ist Latanoprost mit Vorsicht anzuwenden.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit Asthma vor, jedoch wurde nach Markteinführung in einigen Fällen über eine Verstärkung von bestehendem Asthma und/oder Atemnot berichtet. Daher müssen Asthma-Patienten mit Vorsicht behandelt werden, bis weitere 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 längere, dickere oder mehr Wimpern oder Haare sowie deren erhöhte Pigmentierung kommen und das Wachstum der Wimpern kann fehlgerichtet sein. Die Veränderungen

Latanoprost STADA® 50 Mikrogramm/ml Augentropfen

STADAPHARM

an den Wimpern sind nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Kinder und Jugendliche

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

Für Kinder im Alter von 0 bis unter drei 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

Dieses Arzneimittel enthält Benzalkoniumchlorid, das üblicherweise als Konservierungsmittel in ophthalmologischen Präparaten verwendet wird.

Zu Benzalkoniumchlorid wurde über punktförmige und/oder toxisch-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 sorgfältig überwacht werden.

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).

Benzalkoniumchlorid kann Reizungen am Auge hervorrufen, insbesondere bei trockenen Augen oder Erkrankungen der Hornhaut.

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 Prostaglandinanaloga am Auge. Daher wird die Anwendung von zwei oder mehreren Prostaglandinen, Prostaglandinanaloga oder Prostaglandinabkömmlingen nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung dieses Arzneimittels in der Schwangerschaft beim Menschen ist nicht belegt. Es weist möglicherweise pharmakologische Wirkungen auf, die den Verlauf der Schwangerschaft, das Ungeborene oder das Neugeborene gefährden. Latanoprost STADA® sollte deshalb in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Latanoprost und dessen Metaboliten können in die Muttermilch übergehen. Deswegen sollte Latanoprost STADA® bei stillenden Frauen nicht angewendet werden oder stillende Frauen sollten abstillen.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien hat sich gezeigt, dass Latanoprost keine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

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

Wie bei anderen Augenpräparaten kann die Instillation von Augentropfen vorübergehend zu einem verschwommenen 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 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 bei der Anwendung der Dosis auf.

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: 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).

Siehe Tabelle auf Seite 3

Phosphate:

Sehr selten wurden bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen Fälle von Kalkablagerungen in der Hornhaut berichtet.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Es liegen keine Informationen vor.

d. Kinder und Jugendliche

In zwei 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

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

Sollte Latanoprost unbeabsichtigt 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 bis 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 Herz-Kreislaufsystem beobachtet werden konnten.

Die intravenöse Verabreichung von Latanoprost wurde bei Affen von einer vorübergehenden Verengung der Bronchien begleitet. Dagegen verursachte das 7-Fache der klinischen Dosis von Latanoprost topisch an den Augen verabreicht keine Bronchokonstriktion bei Patienten mit mittelschwerem 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

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 3 bis 4 Stunden nach der Verabreichung und erreicht die maximale Wirkung nach 8 bis 12 Stunden. Die Verminderung des Drucks hält mindestens 24 Stunden an.

Studien bei Tieren und Menschen zeigten, dass der Hauptwirkmechanismus ein gesteigerter uveo-skleraler Abfluss ist. Beim Menschen wurde eine gewisse Steigerung des Kammerwasserabflusses auch durch einen verminderten Abflusswiderstand beschrieben.

Zentrale Studien haben die Wirksamkeit von Latanoprost als Monotherapie gezeigt. Zusätzlich wurden klinische Studien zur Kombinationstherapie durchgeführt. Diese beinhalten Studien, die zeigen, dass Latano-

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
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, Makula-ödem einschließlich zystoides Makula-ödem*, Uveitis*	Iritis*, Hornhaut-ödem*, 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 Oberlidsulcus führten
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 Knochen-erkrankungen			Myalgie*, Arthralgie*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Brustschmerzen*		

* UAW nach dem Inverkehrbringen

§ Berechnung der UAW-Frequenz gemäß „Dreierregel“

prost 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 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 Dosierungen keinen oder nur einen vernachlässigbaren Effekt auf die intraokulare Blutzirkulation. Jedoch kann bei topischer Anwendung eine leichte bis mäßig ausgeprägte 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 Retina hatte.

Während einer Kurzzeitbehandlung verursachte Latanoprost beim Menschen keinen Fluoreszeinaustritt in den Hinterabschnitt von pseudophaken Augen.

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 pädiatrischen Patienten bis einschließlich 18 Jahre wurde in einer zwölfwöchigen doppelblinden klinischen Studie 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 50 µg/ml 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 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 vier 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 unter 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-Untergruppe (z.B. mit juvenilem Offenwinkelglaukom, aphakem Glaukom) zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie in der Untergruppe mit primär kongenitalem/infantilem Glaukom.

Die Auswirkungen auf den Augeninnendruck zeigten sich nach der ersten Behandlungswoche (siehe Tabelle auf Seite 4) und sie hielten, wie bei den Erwachsenen auch, über den zwölfwöchigen Studienzeitraum an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die Vorstufe wird gut durch die Cornea absorbiert. Sämtliches ins Kammerwasser

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. Ausgangs- wert 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. Ausgangs- wert 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)

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. Nach einer topischen Applikation bei Affen wird Latanoprost primär im vorderen Augenabschnitt, in der Bindehaut und in den Augenhäutern verteilt. Nur äußerst kleine Mengen erreichen den hinteren Augenabschnitt.

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 in Tierstudien keine oder nur eine schwache biologische Aktivität auf und werden hauptsächlich über den Harn ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Bei 22 Erwachsenen und 25 pädiatrischen Patienten (von 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 zwei Wochen mit einem Tropfen Latanoprost 50 µg/ml 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 sechsmal 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 fünf Minuten nach der Applikation. Die mediane Plasmahalbwertszeit war kurz (weniger als 20 Minuten), bei den pädiatrischen und den 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 wurde 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 1.000. 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 Konstriktion der Bronchien zurückzuführen war. Aus Tierstudien ergibt sich kein Hinweis auf eine sensibilisierende Wirkung von Latanoprost.

Am Auge wurden bei Kaninchen und Affen bei Dosen von bis zu 100 Mikrogramm/Auge/Tag keine toxischen Wirkungen beobachtet (klinische Dosierung etwa 1,5 Mikrogramm/Auge/Tag). Jedoch verursachte 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 farblichen Veränderungen der Iris sind möglicherweise dauerhaft.

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Latanoprost am Auge haben Dosen 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 Rückmutationstests in Bakterien, im Mauslymphoma- und im Mausmikronukleustest. *In vitro* wurden an humanen Lymphozyten Chromosomenaberrationen beobachtet. Ähnliche Wirkungen wurden mit Prostaglandin $F_{2\alpha}$, 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 intravenös verabreichtem Latanoprost in Dosierungen von 5, 50 und 250 Mikrogramm/kg/Tag. Dagegen zeigte Latanoprost bei Kaninchen bei Dosierungen von 5 Mikrogramm/kg/Tag und darüber embryotale 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, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass beim Mischen von Thiomersal-haltigen Augentropfen mit Latanoprost STADA® eine Ausfällung stattfindet. Wenn solche Arzneimittel verwendet werden, sollten die Augentropfen im Abstand von mindestens 5 Minuten verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit im ungeöffneten Behältnis: 2 Jahre.

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen der Flasche: 4 Wochen.

Nach dem ersten Öffnen der Flasche: Nicht über 25°C lagern. Vier Wochen nach dem ersten Öffnen ist das Produkt zu entsorgen, auch wenn der Inhalt noch nicht vollständig aufgebraucht ist.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).

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

Näheres siehe unter Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche mit Tropfeinsatz aus LDPE und Schraubdeckel aus HDPE.

1 Flasche enthält 2,5 ml Augentropfen-Lösung, was etwa 80 Tropfen entspricht.

Originalpackung mit 1 × 2,5 ml, 3 × 2,5 ml und 6 × 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

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

79707.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. Oktober 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
10. September 2013

10. Stand der Information

März 2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin