

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Latanoprost plus Timolol STADA® 50 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Latanoprost plus Timolol STADA® enthält 0,2 mg Benzalkoniumchlorid pro ml Lösung. Dieses Arzneimittel enthält 6,31 mg Phosphate pro ml Lösung

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen, Lösung.
Klare, farblose Lösung.
pH 5.5–6.5; Osmolalität 270–330 mOsmol/kg

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei Patienten mit Weitwinkelglaukom und okulärer Hypertension, die auf topisch angewendete Betablocker oder Prostaglandin-Analoga unzureichend angesprochen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung **Empfohlene Dosierung bei Erwachsenen (einschließlich älterer Patienten):**

1 Tropfen 1-mal 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 sollte 1 Tropfen täglich in das (die) betroffene(n) Auge(n) nicht überschreiten.

Art der Anwendung

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

Wenn mehr als 1 topisches Ophthalmikum angewendet wird, sollten diese Arzneimittel jeweils im Abstand von mindestens 5 Minuten verabreicht werden.

Durch nasolakrimale Okklusion oder Schließen der Augenlider für 2 Minuten wird die systemische Resorption reduziert. Dadurch kann es zu einer Verringerung von systemischen Nebenwirkungen und zu einer Verstärkung der lokalen Wirkung kommen.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht nachgewiesen.

4.3 Gegenanzeigen

Latanoprost plus Timolol STADA® ist kontraindiziert bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- reaktiven Atemwegserkrankungen einschließlich Bronchialasthma oder Bron-

chialasthma in der Anamnese, schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung,

- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialem Block, nicht durch Schrittmacher kontrolliertem atrioventrikulärem 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 plus Timolol STADA® systemisch resorbiert. Wegen der beta-adrenergen Komponente Timolol können die gleichen kardiovaskulären, pulmonalen und anderen Nebenwirkungen auftreten wie bei systemischen Betablockern. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen ist nach topischer Anwendung am Auge niedriger als nach systemischer Anwendung. Zu einer Reduktion der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Herzkrankungen

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzversagen) und Hypotonie sollte die Therapie mit Betablockern kritisch abgewogen und eine Therapie mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sollten auf Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen und auf Nebenwirkungen hin überwacht werden.

Aufgrund ihrer negativen Auswirkung auf die Überleitungszeit sollten Betablocker bei Patienten mit Herzblock ersten Grades nur mit Vorsicht angewendet werden.

Nach Anwendung von Timolol wurde über Herzkrankungen und selten über Todesfälle in Verbindung mit Herzversagen berichtet.

Gefäßerkrankungen

Bei der Behandlung von Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen (d.h. schweren Formen des Raynaud-Syndroms) ist Vorsicht geboten.

Atemwegserkrankungen

Nach Verabreichung einiger Betablocker am Auge wurde über Atemwegsreaktionen einschließlich Todesfälle durch Bronchospasmen bei Patienten mit Asthma berichtet.

Latanoprost plus Timolol STADA® sollte bei Patienten mit leichter/mittelschwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit Vorsicht angewendet werden und nur, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

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 die Anzeichen einer Hyperthyreose maskieren.

Hornhauterkrankungen

Am Auge angewandte Betablocker können zu trockenen Augen führen. Patienten mit

Hornhauterkrankungen sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Andere Betablocker

Die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Betablockade können bei Verabreichung von Timolol an Patienten, die bereits einen systemischen Betablocker erhalten, potenziert werden. Die Reaktion dieser Patienten ist sorgfältig zu überwachen. Die Anwendung von zwei topischen Betablockern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anaphylaktische Reaktionen

Während der Behandlung mit Betablockern können Patienten mit einer Atopie oder schweren anaphylaktischen Reaktionen auf verschiedene Allergene in der Anamnese verstärkte Reaktionen auf die wiederholte Konfrontation mit diesen Allergenen zeigen und sprechen möglicherweise nicht auf die übliche Adrenalin-Dosis zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen an.

Choroidea-Ablösung

Über Fälle von Choroidea-Ablösung wurde bei Verabreichung von Wirkstoffen, die die Bildung von Kammerwasser unterdrücken (z.B. Timolol, Acetazolamid), nach Filtrationseingriffen berichtet.

Anästhesie bei Operationen

Beta-blockierende Ophthalmika können die systemischen beta-agonistischen Wirkungen von z.B. Adrenalin blockieren. Wenn der Patient mit Timolol behandelt wird, ist der Anästhesist hierüber zu informieren.

Begleittherapie

Timolol kann Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln haben (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von zwei lokalen Betablockern oder zwei lokalen Prostaglandinen wird nicht empfohlen.

Wirkungen am Auge

Latanoprost kann durch Steigerung des Anteils braunen Pigments in der Iris die Augenfarbe langsam verändern. Ähnlich den Erfahrungen mit Latanoprost-Augentropfen war bei 16–20% aller Patienten, die mit Latanoprost/Timolol für bis zu 1 Jahr behandelt wurden, eine verstärkte Irispigmentierung festzustellen (belegt durch Fotografien). Dieser Effekt wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbigen Iriden beobachtet, d.h. bei grün-braunen, gelb-braunen oder blau-/graubraunen Iriden, und wird durch einen erhöhten Melaningehalt in den stromalen Melanozyten der Iris verursacht. Typischerweise breitet sich die braune Pigmentierung 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 die Veränderung nur selten während der 2-jährigen Behandlung in klinischen Prüfungen mit Latanoprost 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 des braunen Irispigments beobachtet, die resultierende Farbveränderung ist jedoch möglicherweise dauerhaft.

Naevi oder Fleckchen (Sommerprossen) der Iris wurden durch die Behandlung nicht beeinflusst.

Bisher wurde keine Pigmentansammlung im Trabekelwerk oder in der Vorderkammer des Auges beobachtet. Die Patienten sollten jedoch regelmäßig untersucht werden, und falls eine verstärkte Irispigmentierung auftritt, kann in Abhängigkeit von der klinischen Situation die Behandlung abgesetzt werden.

Die Patienten sollten vor Behandlungsbeginn über mögliche Veränderungen ihrer Augenfarbe informiert werden. Eine unilaterale Behandlung kann eine bleibende Heterochromie der Augen zur Folge haben.

Beim entzündlich bedingten Glaukom, beim neovaskulären oder beim chronischen Engwinkelglaukom, bei pseudophaken Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei Pigmentglaukom liegen keine dokumentierten Erfahrungen mit Latanoprost vor.

Latanoprost hat keine oder nur geringe Wirkung auf die Pupille, es gibt jedoch keine dokumentierten Erfahrungen beim akuten Winkelblockglaukom. Es wird daher empfohlen, Latanoprost plus Timolol STADA® in diesen Fällen bis zum Vorliegen weiterer Erfahrungen nur mit Vorsicht anzuwenden.

Latanoprost sollte bei Patienten mit Herpes corneae in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden, und seine Anwendung sollte in Fällen aktiver Herpes simplex-Keratitis sowie bei Patienten mit rezidivierendem Herpes corneae in der Anamnese insbesondere im Zusammenhang mit Prostaglandin-Analoga vermieden werden.

Über Makulaödeme, einschließlich zystoider Makulaödeme, wurde während der Behandlung mit Latanoprost berichtet. Sie traten hauptsächlich bei aphaken Patienten, bei pseudophaken Patienten mit gerissener hinterer Linsenkapsel oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Makulaödeme auf. Latanoprost plus Timolol STADA® sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Die Anwendung von Latanoprost plus Timolol STADA® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Anwendung von Kontaktlinsen

Latanoprost plus Timolol STADA® enthält **Benzalkoniumchlorid**, das häufig als Konservierungsmittel in Ophthalmika verwendet wird. Es wurde berichtet, dass Benzalkoniumchlorid punktförmige und/oder toxische ulzerative Keratopathien verursacht und Reizungen am Auge verursachen kann, und es ist bekannt, dass es zu einer Verfärbung von weichen Kontaktlinsen führt.

Bei häufiger oder langfristiger Anwendung von Latanoprost plus Timolol STADA® bei Patienten mit trockenem Auge oder vor-

geschädigter Hornhaut ist eine sorgfältige Überwachung notwendig.

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.

Phosphate

Dieses Arzneimittel enthält 6,31 mg Phosphate pro ml. Kalkablagerungen können bei Patienten mit stark geschädigter Hornhaut auftreten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezifische Interaktionsstudien mit Latanoprost plus Timolol STADA® wurden nicht durchgeführt.

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

Wenn Betablocker als Lösung zur Anwendung am Auge gleichzeitig mit oralen Calcium-Kanalblockern, Betablockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika oder Guanethidin verabreicht werden, besteht die Möglichkeit additiver Wirkungen, die zu Hypotonie und/oder ausgeprägter Bradykardie führen können.

Unter einer kombinierten Behandlung mit CYP2D6-Inhibitoren (z.B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol wurde über eine verstärkte systemische Beta-blockade (z.B. verringerte Herzfrequenz, Depression) berichtet.

Wenn Patienten, die bereits mit einem oralen Betablocker behandelt werden, Latanoprost plus Timolol STADA® erhalten, können die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Betablockade verstärkt werden; die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehr topischen Betablockern wird nicht empfohlen.

Gelegentlich wurde über eine Mydriasis infolge einer gleichzeitigen Anwendung von Betablockern am Auge und Adrenalin (Epinephrin) berichtet.

Eine hypertensive Reaktion auf 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).

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 liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Timolol bei Schwangeren vor. Timolol darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Zur Reduktion der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

In epidemiologischen Studien zeigten sich nach oraler Verabreichung von Betablockern keine teratogenen Wirkungen, aber ein Risiko für eine intrauterine Wachstumsverzögerung. Darüber hinaus wurden beim Neugeborenen Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z.B. Bradykardie, Hypotonie, Atemnot und Hypoglykämie) beobachtet, wenn Betablocker bis zur Entbindung verabreicht wurden. Wenn Latanoprost plus Timolol STADA® bis zur Entbindung verabreicht wird, muss das Neugeborene in den ersten Lebenstagen sorgfältig überwacht werden.

Daher darf Latanoprost plus Timolol STADA® in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Betablocker werden in die Muttermilch ausgeschieden. Allerdings ist es unter Anwendung therapeutischer Dosen von Timolol in Augentropfen unwahrscheinlich, dass eine ausreichende Menge in der Muttermilch auftritt, um beim Säugling klinische Symptome einer Beta-Blockade auszulösen. Zur Reduktion der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Latanoprost und dessen Metaboliten können in die Muttermilch übergehen.

Daher sollte Latanoprost plus Timolol STADA® bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

Fertilität

In Tierstudien wurden weder bei Latanoprost noch bei Timolol Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt.

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 okulare System. Aufgrund von Daten aus der Verlängerung von Zulassungsstudien 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 okularen 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.

Timolol wird, wie auch andere topisch angewendete Ophthalmika, in den systemischen Kreislauf resorbiert, was zu ähnlichen Nebenwirkungen führen kann, wie sie unter systemischen Betablockern beobachtet werden. Die Inzidenz von systemischen Nebenwirkungen ist nach topischer Anwendung am Auge niedriger als nach systemischer Anwendung. Die aufgeführten Nebenwirkungen umfassen Reaktionen, die in der Klasse der ophthalmologischen Betablocker beobachtet wurden.

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

Nebenwirkungen werden wie folgt nach Häufigkeit eingestuft: 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).

Erkrankungen des Nervensystems
Gelegentlich: Kopfschmerzen.

Augenerkrankungen

Sehr häufig: verstärkte Irispigmentierung.
Häufig: Augenreizungen (einschließlich Stechen, Brennen, Jucken, Fremdkörpergefühl), Augenschmerzen.
Gelegentlich: Hyperämie des Auges, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen, verstärkter Tränenfluss, Blepharitis, Hornhauterkrankungen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag, Juckreiz.

Zusätzlich wurden in klinischen Studien, Spontanmeldungen bzw. in der vorhandenen Literatur spezifische Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung der einzelnen Wirkstoffkomponenten von Latanoprost plus Timolol STADA® beschrieben.

Für Latanoprost:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Herpes corneae.

Erkrankungen des Nervensystems
Schwindel.

Augenerkrankungen

Veränderungen der Augenwimpern und der Vellushaare am Augenlid (Verlängerung, Verdickung, verstärkte Pigmentierung, Zunahme der Anzahl), punktförmige Erosionen des Hornhautepithels, periorbitale Ödeme, Iritis/Uveitis, Makulaödeme (bei aphaken, pseudophaken Patienten mit gerissener hinterer Linsenkapsel oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Makulaödeme), trockene Augen, Keratitis, Horn-

hautödeme und -erosionen, fehlgerichtete Augenwimpern, die manchmal zu Augenreizung führen, Iriszysten, Photophobie, Veränderungen des Periorbitalbereichs und des Lides, die zu einer Vertiefung des Oberlidskulcus führen, Pseudophthalmion der Bindehaut des Auges*.

Herzkrankungen

Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Palpitationen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Asthma, Verschlechterung von bestehendem Asthma, Atemnot.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Dunkelfärbung der Lidhaut.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelenk- und Muskelschmerzen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Brustschmerzen.

+ Könnte möglicherweise mit dem Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid in Verbindung stehen.

Für Timolol:

Erkrankungen des Immunsystems

systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, lokalisierendem und generalisiertem Ausschlag, Pruritus, anaphylaktische Reaktionen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Hypoglykämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Schlaflosigkeit, Depression, Albträume, Gedächtnisverlust, Halluzination.

Erkrankungen des Nervensystems

Synkope, zerebrovaskuläre Ereignisse, zerebrale Ischämie, Zunahme der Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, Schwindel, Parästhesien und Kopfschmerzen.

Augenerkrankungen

Anzeichen und Symptome von Augenreizungen (z.B. Brennen, Stechen, Jucken, Tränenfluss, Rötung), Blepharitis, Keratitis, verschwommenes Sehen und Choroidea-Ablösung nach Filtrationseingriffen (siehe Abschnitt 4.4), reduzierte Empfindlichkeit der Hornhaut, trockene Augen, Hornhauterosion, Ptosis, Diplopie.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Tinnitus.

Herzkrankungen

Bradykardie, Schmerzen im Brustbereich, Palpitationen, Ödeme, Arrhythmien, kongestive Herzinsuffizienz, Atrioventrikularblock, Herzstillstand, Herzversagen.

Gefäßerkrankungen

Hypotonie, Raynaud-Syndrom, kalte Hände und Füße.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit vorbestehender bronchospastischer Erkrankung), Atemnot, Husten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Störungen des Geschmacksempfindens, Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhö, Mundtrockenheit, Abdominalschmerzen, Erbrechen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Alopezie, psoriasisartiger Ausschlag oder Verschlechterung einer Psoriasis, Hautausschlag.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Myalgie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

sexuelle Funktionsstörungen, Abnahme der Libido.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Asthenie/Fatigue.

Sehr selten wurden bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphatartigen Augentropfen Fälle von Kalkablagerungen in der Hornhaut 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 beim Menschen liegen nicht vor.

Symptome einer systemischen Timolol-Überdosierung sind Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus und Herzstillstand. Bei Auftreten solcher Anzeichen sollte symptomatisch und unterstützend behandelt werden. Studien haben gezeigt, dass Timolol nicht leicht dialysierbar ist.

Außer okularen Reizungen und Bindehauthyperämie sind keine weiteren Nebenwirkungen am Auge oder systemischen Nebenwirkungen nach Überdosierung von Latanoprost bekannt.

Falls Latanoprost versehentlich verschluckt werden sollte, können folgende Informationen von Nutzen sein:

Behandlung: Magenspülung, falls erforderlich. Symptomatische Behandlung. Latanoprost wird extensiv 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 jedoch verursachte Übelkeit, abdominale Schmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Hitzewallungen und Schwitzen. Diese Symptome waren mild bis mittelschwer und verschwanden ohne Behand-

lung innerhalb von 4 Stunden nach Beendigung der Infusion.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel und Miotika; Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten; Timolol, Kombinationen.
 ATC-Code: S01ED51

Wirkungsweise

Latanoprost plus Timolol STADA® enthält die beiden Wirkstoffe Latanoprost und Timololmaleat. Diese beiden Substanzen senken den erhöhten Augeninnendruck (IOD) über unterschiedliche Wirkmechanismen und die kombinierte Wirkung beider Substanzen führt zu einer zusätzlichen Senkung des Augeninnendrucks im Vergleich zur alleinigen Verabreichung einer der beiden Substanzen.

Latanoprost, ein Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -Analogon, ist ein selektiver prostanoider FP-Rezeptor-Agonist, der den Augeninnendruck durch Steigerung des Kammerwasserabflusses senkt. Der Hauptwirkmechanismus ist ein erhöhter uveoskleraler Abfluss. Zusätzlich wurde beim Menschen eine gewisse Verbesserung der Abflussmöglichkeit durch einen verminderten trabekulären Abflusswiderstand beschrieben. Latanoprost hat keinen wesentlichen Einfluss auf die Kammerwasserproduktion, die Blut-Kammerwasser-Schranke oder die intraokulare Blutzirkulation. 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 intrinsisch sympathomimetische, direkt myokardial depressorische oder membranstabilisierende Wirksamkeit. 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 beta-adrenerge Stimulation. Timolol beeinflusst die Permeabilität der Blut-Kammerwasser-Schranke für Plasmaproteine 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 im Vergleich 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 einer Latanoprost- bzw. Timolol-Monotherapie verglichen. Nach einer 2- bis 4-wöchigen Einstiegsphase mit Timolol (mittlere Senkung des IOD ab Einstellung um 5 mmHg) wurden nach 6 Monaten Behandlung weitere Senkungen des mittleren täglichen IOD um 3,1 mmHg bei Latanoprost/Timolol und um 2,0 mmHg bei Latanoprost bzw. 0,6 mmHg bei Timolol (2-mal täglich) beobachtet. Die Augeninnendruck-senkende Wirkung von Latanoprost/Timolol hielt in der 6-monatigen Fortsetzung dieser Studien nach Entblindung an.

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

Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit der fixen Kombination sollte beachtet werden, dass Studienergebnisse darauf hinweisen, dass die Anwendung einer freien Kombination von Timolol 2-mal täglich und Latanoprost 1-mal täglich dennoch wirksam sein könnte.

Die Wirkung von Latanoprost/Timolol tritt innerhalb einer Stunde ein, und die maximale Wirkung wird innerhalb von 6–8 Stunden erreicht. Bei wiederholter Anwendung wird eine adäquate Augeninnendrucksenkung während 24 Stunden nach Applikation aufrechterhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Latanoprost

Latanoprost ist ein Isopropylester-Prodrug, das pharmakologisch *per se* inaktiv ist, aber nach Hydrolyse zur Säure von Latanoprost durch Esterasen in der Cornea biologisch aktiv wird. Die Vorstufe wird gut durch die Cornea absorbiert und das gesamte 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 im Gewebe der Augenlider 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 der Säure von Latanoprost 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 in Tierversuchen keine oder nur eine

schwache biologische Aktivität auf und werden hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden.

Timolol

Die maximale Konzentration von Timolol im Kammerwasser wird etwa eine Stunde nach topischer Applikation von Augentropfen erreicht. Die Dosis wird teilweise systemisch resorbiert, und eine maximale Plasmakonzentration von 1 ng/ml wird 10–20 Minuten nach topischer Applikation eines Tropfens pro Auge 1-mal täglich (300 µg/Tag) erreicht. Die Plasmahalbwertszeit von Timolol beträgt ca. 6 Stunden. Timolol wird extensiv in der Leber metabolisiert. Die Metaboliten werden zusammen mit unverändertem Timolol im Urin ausgeschieden.

Latanoprost/Timolol

Es wurden keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Latanoprost und Timolol beobachtet, obwohl im Vergleich zur Monotherapie 1–4 Stunden nach Verabreichung von Latanoprost/Timolol eine ungefähr doppelt so hohe Konzentration der Latanoprost-Säure im Kammerwasser vorlag.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sowohl das okulare als auch das systemische Sicherheitsprofil der beiden Wirkstoffe ist gut dokumentiert. Bei Kaninchen wurden nach topischer Anwendung der fixen Kombination oder von gleichzeitig verabreichten Latanoprost- und Timolol-Augentropfen weder okulare noch systemische Nebenwirkungen beobachtet. Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und Karzinogenität mit jeder der Komponenten zeigten kein spezielles Risiko für den Menschen. Latanoprost hatte keine Auswirkungen auf die Wundheilung der Cornea am Kaninchenaugenauge, während Timolol diesen Prozess am Kaninchen- und Affenauge beeinträchtigte, wenn es mehr als einmal pro Tag angewendet wurde.

Latanoprost zeigte bei Ratten keinerlei Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität und kein teratogenes Potenzial bei Ratten und Kaninchen. Nach intravenös verabreichten Dosen von bis zu 250 µg/kg/Tag wurde keine Embryotoxizität bei Ratten beobachtet. Jedoch verursachte Latanoprost bei Kaninchen bei intravenös verabreichten Dosen von 5 µg/kg/Tag (etwa das 100fache der therapeutischen Dosis) und darüber embryofetale Toxizität, die durch ein vermehrtes Auftreten von späten Resorptionen und Aborten sowie durch verminderte Geburtsgewichte gekennzeichnet war.

Timolol zeigte bei Ratten 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

Benzalkoniumchlorid, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph.Eur.), Gereinigtes Wasser, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung).

6.2 Inkompatibilitäten

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass beim Mischen von Thiomersal-haltigen Augentropfen mit Latanoprost plus Timolol STADA® Ausfällungen entstehen. Wenn solche Arzneimittel gemeinsam mit Latanoprost plus Timolol STADA® 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 – +8 °C).
Zu den Lagerungsbedingungen nach dem ersten Öffnen siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente LDPE-Flasche mit Tropfspitze und einem weißen HDPE-Schraubverschluss.

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

84849.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
06. Januar 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
13. April 2016

10. Stand der Information

November 2019

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin