

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Latanelb® comp. 50 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Latanelb comp. enthält 6 Mikrogramm Benzalkoniumchlorid pro Tropfen entsprechend 0,2 mg/ml und 0,19 mg Phosphate pro Tropfen entsprechend 6,3 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Die Lösung ist eine klare, farblose Flüssigkeit. pH 5,5–6,5, Osmolalität 270–330 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) beim Offenwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension bei Patienten, bei denen als Augentropfen angewendete Betablocker oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend wirksam sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (einschließlich älterer Patienten)

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Latanelb comp. bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht.

Art der Anwendung

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 fünf Minuten angewendet werden.

Durch nasolakrimale Okklusion oder durch zwei-minütiges Schließen des Augenlids wird die systemische Resorption verringert. Dies kann zu einer Abnahme systemischer Nebenwirkungen und zu einer Zunahme der lokalen Wirksamkeit führen.

4.3 Gegenanzeigen

- Reaktive Atemwegserkrankungen wie Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese, schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung

- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialer Block, atrioventrikulärer Block zweiten oder dritten Grades ohne Herzschrittmacher, manifeste Herzinsuffizienz, kardiogener Schock.
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Betablocker oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systemische Wirkungen

Wie andere topisch applizierte Ophthalmika wird auch Latanoprost/Timolol systemisch resorbiert.

Wegen der beta-adrenergen Komponente Timolol können die gleichen kardiovaskulären, pulmonalen und sonstigen Nebenwirkungen auftreten wie bei systemischen beta-adrenergen Blockern. Nach einer topischen Anwendung am Auge ist die Häufigkeit systemischer Nebenwirkungen geringer als bei systemischer Gabe. Zur Verringerung der systemischen Resorption, siehe Abschnitt 4.2.

Herzkrankungen

Bei Patienten mit Herzkrankungen (z. B. Koronarer Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) und Hypotonie sollte die Therapie mit einem Betablocker kritisch hinterfragt und eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen erwogen werden. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist auf Symptome für eine Verschlechterung dieser Erkrankungen sowie auf Nebenwirkungen zu achten.

Wegen ihrer negativen Auswirkungen auf die Überleitungszeit sollten Betablocker bei Patienten mit einem Herzblock ersten Grades nur mit Vorsicht angewendet werden.

Über kardiale Reaktionen und seltene Todesfälle im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz wurde nach Gabe von Timolol berichtet.

Gefäßerkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen (z. B. schwere Verlaufsformen einer Raynaud-Krankheit oder eines Raynaud-Syndroms) sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Erkrankungen der Atemwege

Über Atembeschwerden einschließlich letal verlaufender Bronchospasmen bei Asthmatikern wurde nach Verabreichung von einigen ophthalmologischen Betabolckern berichtet. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) sollte Latanoprost/Timolol vorsichtig eingesetzt werden und nur dann, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Hypoglykämie/Diabetes

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

Betablocker können auch Anzeichen einer Hyperthyreose maskieren.

Erkrankungen der Hornhaut

Ophthalmologische Betablocker können Augentrockenheit verursachen. Patienten mit Erkrankungen der Hornhaut sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Andere Betablocker

Bei Patienten, die bereits systemisch mit Betabolckern behandelt werden und zusätzlich Latanoprost/Timolol erhalten, kann die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Betablockade potenziert werden. Die Reaktion dieser Patienten sollte engmaschig überwacht werden. Die Anwendung von zwei topischen Betabolckern kann nicht empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Anaphylaktische Reaktionen

Patienten unter Betablockertherapie, die laut Anamnese auf unterschiedliche Allergene mit Atopie und schwerer anaphylaktischer Reaktion reagieren, können auf eine wiederholte Exposition mit diesen Allergenen reaktiver reagieren und sprechen möglicherweise auf die üblichen Dosen Adrenalin zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen nicht an.

Choroidea-Ablösung

Unter Anwendung von Kammerwassersuppressoren (z. B. Timolol, Acetazolamid) wurden Choroidea-Ablösungen nach filtrierenden Operationen beobachtet.

Chirurgische Anästhesie

Ophthalmologische Betablocker können die systemischen betaagonistischen Wirkungen von beispielsweise Adrenalin blockieren. Der Anästhesist sollte informiert werden, wenn der Patient Timolol erhält.

Begleitmedikation

Timolol kann mit anderen Arzneimitteln interagieren, siehe auch Abschnitt 4.5.

Andere Prostaglandin-Analoga

Die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehreren Prostaglandinen, Prostaglandin-Analoga oder Prostaglandin-Derivaten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Veränderungen der Irispigmentierung

Latanoprost kann durch Zunahme des braunen Pigmentanteils der Iris die Augenfarbe langsam verändern. Bei 16 % bis 20 % aller Patienten, die mit Latanoprost/Timolol bis zu einem Jahr behandelt wurden, war ähnlich zu der Erfahrung mit Latanoprost-Augentropfen eine verstärkte Irispigmentierung zu sehen (belegt durch Fotografien). Dieser Effekt wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbigem Irides beobachtet, d. h. bei grün-braunen, gelb-braunen oder blau-/grau-braunen Irides, und wird durch einen erhöhten Melaningehalt in den stromalen Melanozyten der Iris verursacht. Die braune Pigmentierung breitet sich typischerweise konzentrisch um die Pupille gegen die Peripherie der betroffenen Augen aus; es können aber auch die ganze Iris oder Teile davon bräunlicher werden. Bei Patienten mit homogen blauen, grauen, grünen oder braunen Augen wurde eine verstärkte Irispigmentierung über eine Behandlungsdauer von 2 Jahren hinweg bei klinischen Prüfungen mit Latanoprost nur selten beobachtet.

Die Veränderung der Irisfarbe erfolgt langsam und wird möglicherweise über mehrere Monate bis Jahre nicht wahrgenommen. Sie wird weder von anderen Symptomen noch von pathologischen Veränderungen begleitet.

Nach Absetzen der Behandlung wurde keine weitere Zunahme der braunen Pigmentierung der Iris beobachtet, die Farbveränderung ist jedoch möglicherweise dauerhaft.

Naevi oder Epheliden (Sommersprossen) der Iris wurden durch die Behandlung nicht verändert.

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

Es wird empfohlen, Patienten vor Behandlungsbeginn über mögliche Veränderungen ihrer Augenfarbe zu informieren. Eine unilaterale Behandlung kann eine bleibende unterschiedliche Färbung der Augen zur Folge haben.

Veränderungen von Augenlidern und Wimpern

In Verbindung mit der Anwendung von Latanoprost wurde über eine Dunklerfärbung der Lidhaut berichtet, die reversibel sein kann.

Latanoprost kann zu allmählichen Veränderungen von Wimpern und Flaumhaaren des behandelten Auges führen: Wimpern und Flaumhaare können länger und dicker werden und ihre Pigmentierung und Anzahl kann sich erhöhen. Außerdem kann es zu fehlgerichtetem Wachstum der Wimpern kommen. Veränderungen der Wimpern sind nach einem Absetzen der Behandlung reversibel.

Glaukom

Beim entzündlich bedingten Glaukom, beim neovaskulären oder beim chronischen Engwinkelglaukom, bei pseudophaken Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei Pigmentglaukom liegen keine Erfahrungen mit Latanoprost vor. Latanoprost hat keine oder nur geringe Wirkungen auf die Pupille. Erfahrungen über den Einsatz von Latanoprost beim akuten Winkelblockglaukom fehlen jedoch. Latanoprost/Timolol sollte daher in diesen Situationen bis zum Vorliegen weiterer Untersuchungsergebnisse nur mit Vorsicht angewendet werden.

Keratitis herpetica

Latanoprost ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit Keratitis herpetica in der Anamnese. Die Anwendung sollte vermieden werden bei Fällen von aktiver Herpes-Simplex-Keratitis und bei Patienten mit rezidivierender Keratitis herpetica in der Anamnese, insbesondere wenn sie im Zusammenhang mit Prostaglandin-Analoga steht.

Makulaödeme

Makulaödeme, einschließlich zystoider Makulaödeme, wurden während der Behandlung mit Latanoprost hauptsächlich bei aphaken Patienten, bei pseudophaken Patienten mit gerissener Hinterkapsel oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Makulaödeme, beobachtet. Latanoprost/

Timolol sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Konservierungsmittel

Latanelb comp. enthält Benzalkoniumchlorid, das üblicherweise als Konservierungsmittel in ophthalmologischen Präparaten verwendet wird.

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

Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

Kontaktlinsen

Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Die Patienten müssen die Kontaktlinsen vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Latanelb comp. kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Latanelb comp. als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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.

Wenn eine ophthalmologische Betablocker-Lösung zusammen mit oralen Calciumkanalblockern, beta-adrenergen Blockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika oder Guanethidin gegeben wird, besteht die Möglichkeit eines additiven Effekts, der zu Hypotonie und/oder ausgeprägter Bradykardie führen kann.

Unter einer kombinierten Behandlung mit CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol wurde über eine potenzierte systemische Betablockade (mit z. B. vermindertem Herzschlag, Depression) berichtet.

Die Wirkung auf den Augeninnendruck bzw. die bekannte Wirkung einer systemischen Betablockade kann sich verstärken, wenn Latanoprost/Timolol Patienten verabreicht wird, die bereits einen oralen Betablocker erhalten. Die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehr topisch verabreichten beta-adrenergen Blockern wird nicht empfohlen.

Mydriasis wurde gelegentlich berichtet, die aus der gleichzeitigen Anwendung eines ophthalmologischen Betablockers zusammen mit Adrenalin (Epinephrin) resultierte.

Eine hypertensive Reaktion auf ein 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 liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Latanoprost bei schwangeren Frauen vor. Studien an Tieren haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Timolol:

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Timolol bei schwangeren Frauen vor. Timolol sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer es ist unbedingt notwendig. Zur Verringerung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Bei oraler Einnahme von Betablockern haben epidemiologische Studien keine Missbildungen, jedoch das Risiko einer intrauterinen Wachstumsverzögerung gezeigt. Wenn Betablocker bis zur Geburt gegeben wurden, wurden bei Neugeborenen darüber hinaus Symptome einer Betablockade (wie z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atemstörungen und Hypoglykämie) beobachtet. Wenn Latanoprost/Timolol bis zur Geburt gegeben wird, sollte das Neugeborene während der ersten Lebensstage sorgfältig überwacht werden.

Folglich darf Latanoprost/Timolol in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Betablocker gehen in die Muttermilch über. Bei den therapeutischen Dosen von Timolol in Augentropfen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass in der Muttermilch ausreichende Spiegel zur Erzeugung klinischer Symptome einer Betablockade beim Kind auftreten. Zur Verringerung der systemischen Resorption, siehe Abschnitt 4.2.

Latanoprost und dessen Metaboliten können in die Muttermilch übergehen. Daher darf Latanoprost/Timolol 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 zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung der Sicht führen. Bis diese vorüber ist, dürfen Patienten nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen von Latanoprost betreffen das Auge. Daten aus der Verlängerungsphase von Studien mit Latanoprost/Timolol zeigen, dass 16% bis 20% der Patienten eine verstärkte Pigmentierung der Iris entwickelten, die dauerhaft sein kann. 33% der Patienten in einer fünfjährigen offenen Verträglichkeitsstudie mit Latanoprost entwickelten eine verstärkte Pigmentierung der Iris (siehe Abschnitt 4.4). Andere Nebenwirkungen am Auge sind meistens vorübergehend und treten bei Verabreichung der Dosis auf. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen von Timolol sind systemischer Art, einschließlich Bradykardie, Arrhythmie, Stauungsinsuffizienz, Bronchospasmus und allergischer Reaktionen.

Wie auch andere topisch applizierte Ophthalmika wird Timolol in die systemische Zirkulation resorbiert. Das kann zu ähnlichen unerwünschten Wirkungen wie bei systemischen Betablockern führen. Nach Anwendung topischer Ophthalmika ist die Häufigkeit systemischer Nebenwirkungen jedoch niedriger als bei systemischer Gabe. Die aufgeführten Nebenwirkungen schließen die in der Klasse der ophthalmologischen Betablocker gesehenen Nebenwirkungen ein.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien in Zusammenhang mit Latanoprost/Timolol sind im Folgenden aufgeführt.

Siehe Tabelle 1

Weitere Nebenwirkungen in Zusammenhang mit den einzelnen Wirkstoffen wurden entweder in klinischen Studien, Spontanmeldungen oder der vorhandenen Literatur berichtet.

Für Latanoprost:

Siehe Tabelle 2

Für Timolol:

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Daten zur Überdosierung von Latanoprost/Timolol am Menschen liegen nicht vor.

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

Tabelle 1: In Studien zu Latanoprost/Timolol beobachtete Nebenwirkungen

Organsystemklassen (MedDRA)	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Psychiatrische Erkrankungen				Halluzinationen*
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen	
Augenerkrankungen	Verstärkte Pigmentierung der Iris	Augenschmerzen, Irritationen des Auges (einschließlich Stechen, Brennen, Jucken, Fremdkörpergefühl)	Korneale Störungen, Konjunktivitis, Blepharitis, Hyperämie des Auges, verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag, Juckreiz	

* Nebenwirkung mit Timolol beobachtet

Tabelle 2 zu Nebenwirkungen: Latanoprost

Organsystemklassen (MedDRA)	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Keratitis herpetica
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel
Augenerkrankungen	Veränderungen an Wimpern und Flaumhaaren (länger, dicker, stärker pigmentiert sowie erhöhte Anzahl), Keratitis punctata, periorbitales Ödem, Iritis, Uveitis, Makulaödem (einschließlich zystoides Makulaödem), trockene Augen, Keratitis, Hornhautödem, Hornhauterosion, Trichiasis, Iriszyste, Photophobie, Veränderungen des Periorbitalbereichs und des Lides (die zu einer Vertiefung des Oberlidsulcus führen), Augenlidödem, örtlich begrenzte Hautreaktion auf den Augenlidern, Pseudopemphigoid der Bindehaut des Auges*, Dunklerfärbung der Lidhaut
Herzkrankungen	Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Asthma, Verstärkung von bestehendem Asthma, Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich (≥ 1/1.000 to < 1/100): Übelkeit, Erbrechen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brustschmerzen

* Könnte möglicherweise mit dem Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid in Verbindung stehen.

Außer okulären Reizungen und Bindehauthyperämie sind keine weiteren Nebenwirkungen nach Überdosierung von Latanoprost bekannt.

Falls Latanoprost unabsichtlich verschluckt wurde, können folgende Informationen von Nutzen sein:
Behandlung: Magenspülung, falls erforderlich. Symptomatische Behandlung. Latanoprost wird weitestgehend während der ersten Leberpassage metabolisiert. Eine intravenöse Infusion von 3 Mikrogramm/kg bei gesunden Probanden verursachte keine

Symptome. Eine Dosis von 5,5–10 Mikrogramm/kg verursachte jedoch Übelkeit, abdominale Schmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Hitzegefühl und Schwitzen. Diese Symptome waren mild bis mittelschwer und verschwanden ohne Behandlung innerhalb von 4 Stunden nach Beendigung der Infusion.

Tabelle 3 zu Nebenwirkungen: Timololmaleat (Verabreichung am Auge)

Organsystemklassen (MedDRA)	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Systemische allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktische Reaktion, Angioödem, Urtikaria, lokalisierter und generalisierter Ausschlag, Pruritus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Gedächtnisverlust, Schlaflosigkeit, Depressionen, Alpträume
Erkrankungen des Nervensystems	Zerebrovaskuläre Zwischenfälle, zerebrale Ischämie, Schwindel, vermehrte Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, Parästhesie, Kopfschmerzen, Synkope
Augenerkrankungen	Ablösung der Choroidea nach einer filtrierenden Operation (siehe Abschnitt 4.4), Hornhauterosion, Keratitis, Diplopie, reduzierte Empfindlichkeit der Hornhaut, Anzeichen und Symptome von okulärer Irritation (z. B. Brennen, Stechen, Jucken, Tränen und Rötung), trockene Augen, Ptosis, Blepharitis, verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus
Herzkrankungen	Herzstillstand, Herzinsuffizienz, atrioventrikulärer Block, Stauungsinsuffizienz, Schmerzen im Brustbereich, Arrhythmien, Bradykardie, Ödeme, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Kalte Hände und Füße, Hypotonie, Raynaud-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit vorbestehendem bronchospastischen Leiden), Husten, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhö, Mundtrockenheit, Dysgeusie, Dyspepsie, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag, psoriasisartiger Ausschlag, Verschlechterung von Psoriasis, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Müdigkeit

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmikum; Betablocker; Timolol-Kombinationen
ATC-Code: S01ED51

Wirkmechanismus

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

Latanoprost, ein Prostaglandin F_{2α}-Analogon, ist ein selektiver prostanoider FP-Rezeptor-Agonist, der den Augeninnendruck durch Steigerung des Kammerwasserabflusses senkt. Der Hauptwirkmechanismus ist ein erhöhter uveoskleraler Abfluss. Beim Menschen wurde eine gewisse Steigerung des Kammerwasserabflusses auch durch einen verminderten trabekulären Abflusswiderstand beschrieben. Latanoprost hat keinen signifikanten Effekt auf die Kam-

merwasserproduktion, die Blut-Kammerwasser-Schranke oder die intraokuläre Blutzirkulation. Mittels Fluoreszenzangiographie 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 Fluoresceinaustritt in das hintere Segment von pseudophaken Augen.

Timolol ist ein Beta-1- und Beta-2- adrenerger (nichtselektiver) Rezeptorenblocker ohne signifikante sympathomimetische, direkt myokardial dämpfende oder membranstabilisierende Eigenwirkung. Timolol senkt den Augeninnendruck, indem es die Kammerwasserproduktion im Ziliarepithel drosselt.

Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht bekannt, beruht jedoch wahrscheinlich auf Inhibition einer erhöhten Syntheserate von zyklischem AMP durch endogene beta-adrenerge Stimulation. Timolol beeinflusst die Permeabilität der Blut-Kammerwasser-Schranke nicht signifikant. Bei Kaninchen hatte Timolol nach chronischer Behandlung

keine Wirkung auf die Durchblutung des Auges.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirkung:

In Studien zur Dosisfindung bewirkte Latanoprost/Timolol deutlich größere Senkungen des mittleren täglichen IOD verglichen zu Latanoprost und Timolol einmal täglich als Monotherapie verabreicht. In zwei kontrollierten, klinischen Doppelblindstudien über sechs Monate wurde die augeninnendrucksenkende Wirkung von Latanoprost/Timolol bei Patienten mit einem IOD von mindestens 25 mmHg oder mehr mit der Wirkung von Latanoprost und Timolol jeweils als Monotherapie verglichen. Nach einer zwei- bis vier-wöchigen Einstiegsphase mit Timolol (mittlere Senkung des IOD ab Einstellung von 5 mmHg) wurden nach sechs Monaten Behandlung weitere Senkungen des mittleren täglichen IOD von 3,1 mmHg bei Latanoprost/Timolol, 2,0 mmHg bei Latanoprost und 0,6 mmHg bei Timolol (2 x täglich) beobachtet. Bei Fortsetzung der Behandlung nach Entblindung war nach sechs weiteren Monaten die drucksenkende Wirkung von Latanoprost/Timolol immer noch anhaltend.

Vorhandene Daten weisen darauf hin, dass eine Anwendung am Abend den Augeninnendruck effektiver senkt als eine Anwendung am Morgen. Dennoch sollte bei der Entscheidung, ob eine morgendliche oder abendliche Anwendung empfohlen wird, der persönliche Lebensstil des Patienten und seine voraussichtliche Compliance mit einbezogen werden.

Es sollte beachtet werden, dass Studien- daten zufolge bei nicht ausreichender Wirksamkeit der Fixkombination eine Einzelanwendung von Timolol zweimal täglich und Latanoprost einmal täglich dennoch wirksam sein kann.

Die Wirkung von Latanoprost/Timolol tritt innerhalb einer Stunde ein und die maximale Wirkung ist nach sechs bis acht 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 an sich inaktiv ist. Nach Hydrolyse in der Cornea zur Säure von Latanoprost wird Latanoprost biologisch aktiv. Die Vorstufe wird gut durch die Cornea absorbiert. Sämtliches ins Kammerwasser gelangende Latanoprost wird während der Hornhautpassage hydrolysiert und damit aktiviert. 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 etwa 45 %. Die Plasmaproteinbindung der Säure von Latanoprost beträgt 87 %.

Die Säure von Latanoprost wird im Auge praktisch nicht metabolisiert. Der Hauptmetabolismus findet in der Leber statt. Die Hauptmetaboliten, 1,2-Dinor- und 1,2,3,4-Tetranor-Metaboliten, weisen beim Tier keine oder nur eine schwache biologische Aktivität auf und werden hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden.

Timolol

Die maximale Konzentration von Timolol im Kammerwasser wird bei topischer Applikation nach etwa einer Stunde erreicht. Die Dosis wird teilweise systemisch resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration von 1 ng/ml wird 10 bis 20 Minuten nach topischer Applikation eines Tropfens pro Auge einmal täglich (300 Mikrogramm/Tag) erreicht. Die Halbwertszeit von Timolol im Plasma beträgt 6 Stunden. Timolol wird hauptsächlich in der Leber abgebaut. Die Metaboliten werden zusammen mit unverändertem Timolol im Urin ausgeschieden.

Latanoprost/Timolol

Es wurden keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Latanoprost und Timolol beobachtet. Im Vergleich zur Monotherapie besteht 1 bis 4 Stunden nach Verabreichung von Latanoprost/Timolol jedoch die ungefähr doppelte Konzentration der Latanoprost-Säure im Kammerwasser.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das okuläre und das systemische Sicherheitsprofil der beiden Wirkstoffe sind gut dokumentiert. Am Kaninchen wurden nach topischer Anwendung sowohl der fixen Kombination als auch von Latanoprost- und Timolol-Augentropfen weder okuläre noch systemische Nebenwirkungen beobachtet. Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und Karzinogenität mit jeder der Komponenten zeigten kein Risiko für den Menschen.

Latanoprost hatte keine Auswirkungen auf die Wundheilung der Cornea am Kaninchenauge; Timolol hingegen, mehrmals täglich am Kaninchen- und Affenauge appliziert, hemmte diesen Prozess.

Latanoprost zeigte bei Ratten keinerlei Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität und kein teratogenes Potenzial bei Ratten und Kaninchen. Embryotoxizitätsstudien an Ratten ergaben keine embryotoxischen Wirkungen von Latanoprost nach Dosen bis zu 250 Mikrogramm/kg/Tag intravenös verabreicht. Dagegen zeigten sich am Kaninchen bei Dosen von 5 Mikrogramm/kg/Tag (etwa dem 100-fachen der therapeutischen Dosis) und darüber embryotoxische Effekte, die durch ein vermehrtes Auftreten von späten Resorptionen und Aborten sowie durch verminderte Geburtsgewichte gekennzeichnet waren.

Bei Ratten zeigte Timolol keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität, bei Mäusen, Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass beim Mischen von Thiomersal-haltigen Augentropfen mit Latanoprost/Timolol Ausfällungen entstehen.

Wenn solche Arzneimittel gemeinsam mit Latanoprost/Timolol verwendet werden, sollten die Augentropfen im Abstand von mindestens 5 Minuten verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen: 28 Tage – Nicht über 25° C lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach dem ersten Öffnen, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente LDPE-Flaschen mit transparentem LDPE-Tropfeinsatz und weißem HDPE-Schraubverschluss.

Packungsgrößen:
 1 × 2,5 ml, 3 × 2,5 ml, 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

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Der Inhalt der Flasche darf nicht verwendet werden, wenn der Originalitätsverschluss am Flaschenhals vor der ersten Anwendung aufgebrochen ist. Zum Öffnen der Flasche ist die Verschlusskappe zu drehen, bis der Originalitätsverschluss aufbricht.

7. INHABER DER ZULASSUNG

axunio Pharma GmbH
 Van-der-Smissen-Straße 1
 22767 Hamburg
 Deutschland
 Email: medinfo@axunio.eu

8. ZULASSUNGSNUMMER

84441.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06. Januar 2012 / 21. Juli 2016

10. STAND DER INFORMATION

06.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt

