1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Latanoprost Viatris 50 Mikrogramm/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Augentropfen, Lösung enthält 50 Mikrogramm Latanoprost.

2,5 ml Augentropfen, Lösung (Inhalt eines Tropfbehältnisses) enthalten 125 Mikrogramm Latanoprost.

1 Tropfen enthält etwa 1,5 Mikrogramm Latanoprost.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Benzalkoniumchlorid 0,2 mg/ml ist als Konservierungsmittel enthalten.
Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O (E 339i) 4,60 mg/ml
Dinatriumhydrogenphosphat wasserfrei (E 339ii) 4,74 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Die Lösung ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension bei Erwachsenen (einschließlich älterer Patienten)

Zur Senkung des erhöhten IOD bei Kindern mit erhöhtem IOD und kindlichem Glaukom

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten)
Die empfohlene Therapie ist 1 Tropfen täglich in den Bindehautsack des erkrankten Auges. Eine optimale Wirkung wird erreicht, wenn Latanoprost Viatris am Abend angewendet wird.

Latanoprost Viatris sollte nur einmal täglich angewendet werden, da eine häufigere Gabe die IOD-senkende Wirkung vermindert.

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

Kinder und Jugendliche
Latanoprost Viatris Augentropfen, Lösung kann bei Kindern genauso dosiert werden wie bei Erwachsenen. Für Frühgeborene (Gestationsalter < 36 Wochen) liegen keine Daten vor. Für die Altersgruppe < 1 Jahr liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung
Um eine eventuelle systemische Resorption zu minimieren, wird, wie bei anderen Augentropfen auch, empfohlen, den Tränensack unter dem inneren Augenwinkel für 1 Minute zu komprimieren (punktueller Verschluss). Dies sollte unmittelbar nach jeder Instillation erfolgen.

Kontaktlinsen sollten vor dem Eintropfen von Latanoprost Viatris herausgenommen und erst nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden.

Bei einer Therapie mit verschiedenen topischen Ophthalmika sollten die Arzneimittel jeweils im Abstand von mindestens 5 Minuten angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Latanoprost oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Veränderung der Irispigmentierung
Latanoprost Viatris 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 2. oder 3. Jahr beobachtet und überhaupt nicht nach dem 4. Behandlungsjahr. Die Progressionsrate einer Irispigmentierung verringert sich im Laufe der Zeit und ist bis zum 5. Jahr stabil. Die Auswirkungen einer erhöhten Pigmentierung über das 5. Jahr hinaus wurden nicht ausgewertet. 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 verstärkte Irispigmentierung nur selten beobachtet.

In einer pädiatrischen Langzeitbeobachtungsstudie, in der Hyperpigmentierungsveränderungen am Auge bei Patienten mit pädiatrischem Glaukom untersucht wurden, wurden eine Verdunkelung der Irisfarbe und eine lokale Pigmentierung der Iris bei Patienten, die Latanoprost ausgesetzt waren, in etwas stärkerem Maße beobachtet als bei der nichtexponierten Gruppe (siehe Abschnitt 5.1).

Die Veränderung der Augenfarbe wird durch einen erhöhten Melaningehalt in den stromalen Melanozyten der Iris verursacht – die Anzahl der Melanozyten selbst nimmt nicht zu. 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. Nach Absetzen der Behandlung wurde keine weitere Zunahme der Pigmentierung beobachtet. Bisher war sie in klinischen Studien weder von anderen Symptomen noch von pathologischen Veränderungen begleitet.

Nävi oder Epheliden (Sommersprossen) 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 Irispigmentierung, und die Behandlung mit Latanoprost Viatris kann auch bei Auftreten einer Irispigmentierung fortgesetzt werden. Die Patienten sollten jedoch regelmäßig untersucht werden. Wenn die klinische Situation es rechtfertigt, kann die Behandlung mit Latanoprost Viatris abgebrochen werden.

Beim chronischen Winkelblockglaukom, bei pseudophaken Patienten mit Offenwinkelglaukom und beim Pigmentglaukom sind die Erfahrungen mit Latanoprost Viatris begrenzt. Beim entzündlich bedingten Glaukom, beim Neovaskularisationsglaukom oder bei entzündlichen Prozessen am Auge liegen keine Erfahrungen vor. Latanoprost Viatris hat keine oder nur geringe Wirkung auf die Pupille. Erfahrungen über den Einsatz von Latanoprost Viatris beim akuten Winkelblockglaukom fehlen. Latanoprost Viatris sollte daher in diesen Situationen bis zum Vorliegen weiterer Untersuchungsergebnisse nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

Latanoprost Viatris 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.

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 Viatris mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten einer Iritis/ Uveitis ist Latanoprost Viatris mit Vorsicht anzuwenden.

Erfahrungen bei Patienten mit Asthma liegen begrenzt vor, jedoch wurde nach Markteinführung in einigen Fällen über Verstärkung von bestehendem Asthma und/ oder Atemnot berichtet. Daher müssen Asthmapatienten 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 Viatris reversibel war.

Durch Latanoprost können sich allmählich die Wimpern und Flaumhaare am behandelten Auge und in dessen Umgebung verändern. Es kann zu Veränderungen wie längeren, dickeren oder mehr Wimpern oder Haare sowie deren erhöhter Pigmentierung kommen, und das Wachstum der Wimpern kann fehlgerichtet sein. Derartige Veränderungen an den Wimpern sind nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Konservierungsmittel
Latanoprost Viatris enthält Benzalkoniumchlorid, das üblicherweise als Konservierungsmittel in ophthalmologischen Arzneimitteln verwendet wird. Basierend auf den begrenzt verfügbaren Daten, besteht kein Unterschied im Nebenwirkungsprofil bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen. Allgemein zeigt das Auge von Kindern jedoch eine stärkere Reaktion auf einen Reiz, als das Auge von Erwachsenen. Reizungen können bei Kindern eine Auswirkung auf die Compliance haben. Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und Symptome von trockenen Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Es sollte bei Patienten mit trockenem Auge oder eingeschränkter Hornhautfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Patienten sollten bei längerer Anwendung von Latanoprost Viatris überwacht werden.

Kontaktlinsen
Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen (siehe auch Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche
Für die Altersgruppe < 1 Jahr liegen nur sehr begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vor (siehe Abschnitt 5.1). Für Frühgeborene (Gestationsalter < 36 Wochen) liegen keine Daten vor.

Für Kinder im Alter von 0 bis < 3 Jahren, die überwiegend an primär kongenitalem Glaukom (PCG) leiden, stellt die chirurgische Therapie (z. B. Trabekulotomie/ Goniotomie) nach wie vor die Therapie der ersten Wahl dar.

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 IOD 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
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Sicherheit der Anwendung von Latanoprost Viatris in der Schwangerschaft ist nicht belegt. Latanoprost Viatris weist potenziell gefährliche pharmakologische Effekte auf den Verlauf der Schwangerschaft, auf das Ungeborene oder das Neugeborene auf. Latanoprost Viatris sollte deshalb in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

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

Fertilität
In Tierstudien wurden für Latanoprost keine Effekte auf die männliche oder weibliche Fertilität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Latanoprost Viatris hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wie bei anderen Augenpräparaten kann die Instillation von Latanoprost Viatris zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung des Sehens 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 vorübergehend 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 (≥ 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) und 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, Sandigkeit, Jucken, Stechen und 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 führten
Herzerkrankungen			Angina pectoris, Palpitationen*		Verschlechterung einer bestehenden 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“

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

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Es liegen keine Informationen vor.

d. Kinder und Jugendliche
In 2 klinischen Kurzzeitstudien (≤ 12 Wochen) bei 93 pädiatrischen Patienten (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 und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen gesehen wurden, handelte es sich um Nasopharyngitis und Fieber.

In einer pädiatrischen Langzeitbeobachtungsstudie mit 115 Patienten stimmte das Sicherheitsprofil mit dem in früheren pädiatrischen Studien berichteten überein und es wurden keine neuen Nebenwirkungen festgestellt (siehe Abschnitt 5.1).

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: https://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Behandlung
Eine Überdosierung von Latanoprost Viatris sollte symptomatisch behandelt werden.

Sollte Latanoprost Viatris unbeabsichtigterweise verschluckt werden, können folgende Informationen von Nutzen sein: 1 Flasche enthält 125 Mikrogramm Latanoprost. Mehr als 90 % werden während der ersten Leberpassage metabolisiert. Eine intravenöse Infusion von 3 Mikrogramm/kg erzeugte bei gesunden Probanden 200-fach höhere durchschnittliche Plasmakonzentrationen als unter klinischer Behandlung und verursachte 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-Kreislauf-System beobachtet wurden.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, 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 IOD durch Steigerung des Kammerwasserabflusses senkt. Die Senkung des IOD beginnt beim Menschen etwa 3 bis 4 Stunden nach der Verabreichung und erreicht die maximale Wirkung nach 8 bis 12 Stunden. Die Senkung des IOD hält über mindestens 24 Stunden an.

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

Klinische Zulassungsstudien haben die Wirksamkeit von Latanoprost als Monopräparat gezeigt. Zusätzlich wurden klinische Studien zur Kombinationstherapie durchgeführt. Diese beinhalten Studien, die zeigen, dass Latanoprost in Kombination mit betaadrenergen 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 Dosen 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 Fluoresceinangiographie 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 den Hinterabschnitt von pseudophaken Augen.

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

Die veröffentlichte United-Kingdom-Glaucoma-Treatment-Studie (UKGTS), eine randomisierte, 3-fach verblindete, placebokontrollierte Studie, untersuchte die Wirksamkeit von Latanoprost (50 µg/ml) Augentropfen zur Erhaltung des Gesichtsfeldes bei 516 Patienten mit neu diagnostiziertem leichtem bis mittelschwerem Offenwinkelglaukom (OAG). Bei 59 Patienten (25,6 %, 95%-KI 20,1 bis 31,8) in der Placebogruppe kam es zu einer Sehfeldverschlechterung, die mit einem Glaukom vereinbar ist, verglichen mit 35 Patienten (15,2 %, 95%-KI 10,8 bis 20,4) in der Latanoprost-Gruppe (p = 0,006), verbunden mit einer Senkung des IODs gegenüber dem Ausgangswert um 3,8 mmHg in der Latanoprost-Gruppe und um 0,9 mmHg in der Placebogruppe (nach der letzten Beobachtung vorgenommene Anpassung). Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung war signifikant länger in der Latanoprost-Gruppe als in der Placebogruppe (adjustierte HR 0,44, 95%-KI 0,28 bis 0,69; p = 0,0003). Trotz des vorzeitigen Studienabbruchs nach einer Zwischenanalyse auf Grundlage des primären Endpunkts (Zeit bis zum Ereignis) und der potenziellen Einschränkung

durch einen hohen Verlust an Nachbeobachtungsdaten zeigte die Studie, dass die Senkung des IODs mit Latanoprost bei einigen Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Offenwinkelglaukom eine Verschlechterung des Gesichtsfeldes verzögerte.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Latanoprost bei pädiatrischen Patienten ≤ 18 Jahre wurde in einer 12-wöchigen klinischen Doppelblindstudie mit Latanoprost im Vergleich zu Timolol bei 107 Patienten mit erhöhtem IOD und kindlichem Glaukom nachgewiesen. Frühgeborene mussten hierbei ein Gestationsalter von mindestens 36 Wochen aufweisen. Die Patienten erhielten entweder einmal täglich Latanoprost 50 Mikrogramm/ml oder Timolol 0,5 % (bzw. optional 0,25 % bei Kindern < 3 Jahren) zweimal täglich. Die durchschnittliche Senkung des IOD in Woche 12 der Studie gegenüber dem Ausgangswert galt als primärer Wirksamkeitsendpunkt. Die durchschnittliche Senkung des IODs 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 IODs 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 4 Patienten, die in der klinischen Studie bei pädiatrischen Patienten die Altersgruppe von 0 bis < 1 Jahr repräsentierten, war keine bedeutsame Wirksamkeit zu verzeichnen. Für Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 36 Wochen liegen keine Daten vor.

In der Subgruppe mit PCG war die Senkung des IODs in der Latanoprost-Gruppe ähnlich wie die in der Timolol-Gruppe. In der Non-PCG-Subgruppe (z. B. mit juvenilem Offenwinkelglaukom, aphakem Glaukom) zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppe mit primär kongenitalem/ infantilem Glaukom.

Die Auswirkungen auf den IOD zeigten sich nach der 1. Behandlungswoche und sie hielten, wie bei den Erwachsenen auch, über den 12-wöchigen Studienzeitraum an.

Tabelle: Senkung des IODs (mmHg) in Woche 12 nach Therapiegruppe und Eingangsdiagnose

	Latanoprost (n = 53)		Timolol (n = 54)	
Durchschnittl. Ausgangswert (SD)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Veränderung gegenüber dem durchschnittl. Ausgangswert in Woche 12* (SD)	-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 (SD)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Veränderung gegenüber dem durchschnittl. Ausgangswert in Woche 12* (SD)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-Wert vs. Timolol	0,6957	0,1317		

SD = Standardabweichung
* = adjustierte Schätzung auf Basis des Kovarianzanalyse-Modells (ANCOVA)

Zwei nicht-interventionelle (NI) Langzeitstudien zur Unbedenklichkeit nach Zulassungserteilung (PASS) wurden durchgeführt, um die Inzidenzrate von Hyperpigmentierungsveränderungen des Auges über einen Nachbeobachtungszeitraum von insgesamt 10 Jahren zu beschreiben. Dazu wurden Daten aus dem 3-Jahres-Zeitraum der Studie und der erweiterten 7-Jahres-Nachbeobachtungsstudie bei pädiatrischen Patienten mit Glaukom oder erhöhtem IOD kombiniert. Insgesamt 115 Patienten wurden aus der Hauptstudie übernommen und waren Teil des Full Analysis Set (FAS). Die für die Studie in Frage kommenden Patienten (< 18 Jahre) wurden in 3 Gruppen eingeteilt: 76 Patienten in der Latanoprost-Gruppe (kontinuierliche Behandlung mit Latanoprost über ≥ 1 Monat), 1 Patient in der Gruppe der Prostaglandin-Analoga (PGA) ohne Latanoprost (kontinuierliche Behandlung mit PGA ohne Latanoprost über ≥ 1 Monat) und 38 Patienten in der Gruppe ohne PGA (keine kontinuierliche Behandlung mit einem PGA über ≥ 1 Monat). Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass Hyperpigmentierungsveränderungen am Auge nur bei einer kleinen Anzahl von Patienten in beiden Behandlungsgruppen beobachtet wurden, wobei die Häufigkeit in der Latanoprost-exponierten Gruppe höher war als in der PGA-nichtexponierten Gruppe. Die Raten der Wimpernhyperpigmentierung betrugen 4,5 % gegenüber 0 % und die Raten der Irishyperpigmentierung 6,0 % gegenüber 3,0 % in der Latanoprost-exponierten Gruppe bzw. in der PGA-nichtexponierten Gruppe. Die Inzidenzraten (pro 100 Patientenjahre) von Hyperpigmentierungsveränderungen am Auge waren niedrig und in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar: Wimpernverlängerung 2,53 gegenüber 3,35, Irishyperpigmentierung 0,92 gegenüber 0,42 und Wimpernhyperpigmentierung 0,69 gegenüber keiner.

Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) im Zusammenhang mit der Studienbehandlung festgestellt. Die Mehrzahl der gemeldeten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAEs) gehörte zur Systemorganklasse der Augenerkrankungen, die meist leicht waren und in der Latanoprost-exponierten Gruppe häufiger gemeldet wurden als in der PGA-nichtexponierten Gruppe. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Sicherheitsprobleme oder neue Sicherheitsprobleme/ unterschiedliche Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen (UEs) im Vergleich zum bestehenden Sicherheitsprofil festgestellt. Insgesamt sind die in dieser Studie beobachteten Raten von Sicherheitsendpunkten vergleichbar mit den in früheren pädiatrischen Studien berichteten UE-Raten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die Vorstufe wird gut durch die Kornea absorbiert. Sämtliches ins Kammerwasser gelangende Medikament wird während der Hornhautpassage hydrolysiert und damit aktiviert.

Verteilung
Studien beim Menschen weisen darauf hin, dass die maximale Konzentration im Kammerwasser etwa 2 Stunden nach der topischen Verabreichung erreicht wird. 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 und Elimination
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 hauptsächlich über den Harn ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche
Bei 22 Erwachsenen und 25 pädiatrischen Patienten (von 0 bis < 18 Jahre) mit erhöhtem IOD und Glaukom wurde eine offene Pharmakokinetikstudie zur Untersuchung der Plasmakonzentration von Latanoprostsäure durchgeführt. Alle Altersgruppen wurden über mindestens 2 Wochen mit 1 Tropfen Latanoprost 0,005 % täglich in jedes Auge behandelt. Im Vergleich mit den Erwachsenen war die systemische Exposition mit Latanoprostsäure bei den 3 bis < 12 Jahre alten Kindern um ca. das 2-Fache höher und bei den Kindern < 3 Jahren etwa 6-fach so hoch. Der breite Sicherheitsbereich für systemische Nebenwirkungen blieb jedoch erhalten (siehe Abschnitt 4.9). Über alle Altersgruppen betrug die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels im Durchschnitt 5 Minuten nach der Applikation. Die mediane Plasmahalbwertszeit war kurz (< 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 Dosis pro kg Körpergewicht entsprechen, verursachten, intravenös an nicht anästhesierte Affen verabreicht, eine Erhöhung der Atemfrequenz, die wahrscheinlich auf eine kurz andauernde Bronchokonstriktion 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 Dosis: 1,5 Mikrogramm/Auge/Tag). Jedoch verursachte Latanoprost bei Affen eine verstärkte Irispigmentierung.

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 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 Lidfissuren 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 Mauslymphom- 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 Latanoprost in Dosen von 5, 50 und 250 Mikrogramm/kg/Tag intravenös verabreicht. Dagegen zeigten sich bei Kaninchen bei Dosen von 5 Mikrogramm/kg/Tag und darüber embryoletale Effekte.

Die Dosis von 5 Mikrogramm/kg/Tag (etwa das 100-Fache der klinischen Dosis) bewirkte eine sichtbare embryofötale Toxizität, die durch ein vermehrtes Auftreten von Spätresorptionen und Aborten sowie durch verminderte Geburtsgewichte gekennzeichnet war.

Teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid (Ph. Eur.), Benzalkoniumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O (E 339i), Dinatriumhydrogenphosphat wasserfrei (E 339ii), Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem ersten Öffnen: 3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen des Behältnisses: 4 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor dem ersten Öffnen: Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Nach dem ersten Öffnen: Nicht über 25 °C lagern. Innerhalb von 4 Wochen verwenden (siehe Abschnitt 6.3).

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tropfbehältnis (5 ml Fassungsvermögen) aus Polyethylen mit Schraubkappe und Schutzkappe aus Polyethylen.

Jedes Tropfbehältnis enthält 2,5 ml Augentropfen, Lösung, was etwa 80 Tropfen entspricht.

Packungsgrößen: 1 (N1), 3 (N2) oder 6 (N3) Tropfbehältnisse mit jeweils 2,5 ml Lösung

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

Viatris Pharma GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf
Tel.: 0800 5500634

8. ZULASSUNGSNUMMER

82525.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. Februar 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. November 2016

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

spcde-5v18lpvi-at-0