

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lifog 50 Mikrogramm/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Lösung enthält 50 Mikrogramm Latanoprost.

Jeder Tropfen enthält ungefähr 1,5 Mikrogramm Latanoprost.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Phosphate.

Jeder ml Lösung enthält 6,4 mg (0,2 mg per Tropfen) Phosphate (als Dinatriumhydrogenphosphat und Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung (Augentropfen)

Die Lösung ist eine klare, farblose Flüssigkeit.
pH – Wert: 5,5–6,5
Osmolalität: 250–320 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (einschließlich älterer Patienten)

Die empfohlene Therapie ist 1 Tropfen täglich in den Bindehautsack des erkrankten Auges. Eine optimale Wirkung wird erreicht, wenn Latanoprost am Abend angewendet wird.

Latanoprost sollte nur einmal täglich angewendet werden, da eine häufigere Anwendung die IOD-senkende Wirkung vermindert. Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis normal weitergeführt werden.

Wie bei allen Augentropfen wird der nasolacrimalen Verschluss für eine Minute zur Reduktion der systemischen Aufnahme empfohlen. Dies sollte unmittelbar nach dem Eintropfen jedes Tropfens erfolgen.

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

Wenn mehr als ein topisches Arzneimittel am Auge angewendet wird, sollten die Arzneimittel in einem Abstand von mindestens fünf Minuten angewendet werden.

Augensalbe sollte als letztes verwendet werden.

Kinder und Jugendliche

Lifog kann bei Kindern genauso dosiert werden wie bei Erwachsenen. Für Frühgeborene (Gestationsalter < 36 Wochen) liegen keine Daten vor. Für die Altersgruppe < 1 Jahr (4 Patienten) liegen nur sehr begrenzt Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Lifog Augentropfen ist eine sterile Lösung, die keine Konservierungsstoffe enthält.

Nachdem die Kappe entfernt wurde, ist die Augentropfen Lösung gebrauchsfertig. Der Kontakt zwischen der Flaschenspitze und Auge, Augenlidern oder Oberfläche sollte vermieden werden, um eine Kontamination der Lösung zu vermeiden.

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

Latanoprost kann durch Zunahme des braunen Pigmentanteils der Iris die Augenfarbe langsam verändern. Die Patienten sollten vor Behandlungsbeginn über mögliche dauerhafte Veränderungen ihrer Augenfarbe informiert werden. Eine unilaterale Behandlung kann eine bleibende Heterochromie zur Folge haben.

Die Veränderung der Augenfarbe wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbiger Iris, d. h. blau-braun, grau-braun, gelb-braun oder grün-braun, beobachtet.

In Studien zu Latanoprost setzte die Veränderung im Allgemeinen innerhalb der ersten 8 Behandlungsmonate ein, selten wurde sie im 2. oder 3. Jahr beobachtet und überhaupt nicht nach dem 4. Behandlungsjahr. Die Progressionsrate einer Iripigmentierung 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 Iripigmentierung (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 Iripigmentierung nur selten beobachtet.

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.

Weder Nävi noch Epheliden (Sommersprossen) der Iris wurden durch die Behandlung beeinflusst. 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 Iripigmentierung, und die Behandlung mit Latanoprost kann auch bei Auftreten einer Iripigmentierung fortgesetzt werden. Die Patienten sollten jedoch regelmäßig untersucht werden. Wenn die klinische Situation es rechtfertigt, kann die Behandlung mit Latanoprost abgebrochen werden.

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

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

Latanoprost ist 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 mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten einer Iritis/ Uveitis ist Latanoprost 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 Asthma-Patienten mit Vorsicht behandelt werden, bis weitere Erfahrungen vorliegen (siehe auch Abschnitt 4.8).

Eine periorbitale Entfärbung der Haut wurde, vorwiegend bei Patienten japanischer Herkunft, beobachtet. Die bislang vorliegenden Erkenntnisse zeigen, dass die periorbitale Entfärbung der Haut nicht dauerhaft ist und in einigen Fällen auch unter Fortführung der Behandlung mit Latanoprost reversibel war.

Lifog 50 Mikrogramm/ml Augentropfen, Lösung

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 Haaren sowie deren erhöhter Pigmentierung kommen, und das Wachstum der Wimpern kann fehlergerichtet sein. Derartige Veränderungen an den Wimpern sind nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Kinder und Jugendliche

Für die Altersgruppe < 1 Jahr (4 Patienten) liegen nur sehr begrenzt 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 Jahre, 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. Die Langzeitverträglichkeit bei Kindern wurde noch nicht nachgewiesen.

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

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Latanoprost in der Schwangerschaft ist nicht belegt. Die pharmakologischen Wirkungen des Arzneimittels stellen eine potentielle Gefahr für den Verlauf der Schwangerschaft, das ungeborene Kind oder das Neugeborene dar. Aus diesem Grund soll Latanoprost nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Wie bei anderen Augenarzneimitteln kann die Instillation der Augentropfen vorübergehend zu verschwommenem Sehen führen. Bis sich dies wieder normalisiert hat, sollte

der Patient nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, < 1/10), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, < 1/100), selten ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 3

In sehr seltenen Fällen wurden bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen Fälle von Kalkablagerungen in der Hornhaut berichtet.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Es liegen keine Informationen vor.

d. Kinder und Jugendliche

In 2 klinischen Kurzzeitstudien (≤ 12 Wochen) bei 93 Kindern (25 bzw. 68 Kinder) war das Sicherheitsprofil ähnlich dem von Erwachsenen. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen beobachtet.

In den einzelnen pädiatrischen Untergruppen waren die Kurzzeit-Sicherheitsprofile ebenfalls vergleichbar (siehe Abschnitt 5.1). Bei den Nebenwirkungen, die bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen gesehen wurden, handelte es sich um Nasopharyngitis und Fieber.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Sollte Latanoprost unbeabsichtigt verschluckt werden, können folgende Informationen von Nutzen sein: 1 Flasche enthält

125 Mikrogramm Latanoprost. Mehr als 90 % werden während der ersten Leberpassage metabolisiert. Eine intravenöse Infusion von 3 Mikrogramm/kg verursachte bei gesunden Probanden keine Symptome. Eine Dosis von 5,5 bis 10 Mikrogramm/kg verursachte jedoch Übelkeit, abdominale Schmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Hitzegefühl und Schwitzen. Affen wurde Latanoprost intravenös in Dosen bis zu 500 Mikrogramm/kg infundiert, ohne dass deutliche Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System beobachtet werden konnten.

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 angewendet keine Bronchokonstriktion bei Patienten mit Bronchialasthma.

Behandlung

Eine Überdosierung von Latanoprost sollte symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel und Myotika, Prostaglandin-Analoga
ATC-Code: S01EE01

Wirkmechanismus

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 Anwendung und erreicht die maximale Wirkung nach 8 bis 12 Stunden. Die Verminderung des IOD hält 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.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien haben gezeigt, dass Latanoprost die Kammerwasserproduktion nicht signifikant beeinflusst. Für Latanoprost konnte kein Einfluss auf die Blut-Kammerwasser-Schranke festgestellt werden.

In Studien mit Affen hatte Latanoprost in klinischen Dosierungen keinen oder nur einen vernachlässigbaren Effekt auf die intraokulare Blutzirkulation. Jedoch kann bei topi-

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

* UAW nach dem Inverkehrbringen

§ Berechnung der UAW-Frequenz gemäß „Dreierregel“

scher Anwendung eine leichte bis mäßig ausgeprägte Hyperämie der Bindehaut oder Episklera des Auges auftreten.

Mittels Fluoreszeinangiographie 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 Fluoreszein-Austritt in den Hinterabschnitt von pseudophaken Augen.

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

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Latanoprost bei pädiatrischen Patienten bis einschließlich 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 µg/ml oder Timolol 0,5% (bzw. optional 0,25% bei Kindern < 3 Jahren) zweimal täglich. Die durchschnittliche Senkung des IODs in Woche 12 der Studie gegenüber dem Ausgangswert galt als primärer Wirksamkeitseindpunkt. 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 < 36 Wochen liegen keine Daten vor.

In der Untergruppe 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.

Siehe Tabelle auf Seite 4

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Das Prodrug wird gut durch die Kornea absorbiert, wobei sämtlicher ins Kammerwasser gelangende Wirkstoff während der Hornhautpassage hydrolysiert und damit aktiviert wird.

Verteilung

Studien beim Menschen weisen darauf hin, dass die maximale Konzentration im Kammerwasser etwa 2 Stunden nach der topischen Anwendung erreicht wird. Nach einer

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

	Latanoprost (n = 53)		Timolol (n = 54)	
Durchschnittl. Ausgangswert (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Veränderung gegenüber dem durchschnittl. Ausgangswert in Woche 12 *(SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-Wert vs. Timolol	0,2056			
	PCG (n = 28)	Non-PCG (n = 25)	PCG (n = 26)	Non-PCG (n = 28)
Durchschnittl. Ausgangswert (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Veränderung gegenüber dem durchschnittl. Ausgangswert in Woche 12 *(SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-Wert vs. Timolol	0,6957	0,1317		

SE = Standardfehler

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

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

Biotransformation

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

Elimination

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 (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 50 µg/ml täglich in jedes Auge behandelt.

Im Vergleich mit den Erwachsenen war die systemische Exposition mit Latanoprostsäure bei den 3 bis < 12 Jahre alten Kindern um ca. das 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 pädiatrischen und 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 wurden an mehreren Tierarten untersucht. Im Allgemeinen wird Latanoprost gut vertragen. Zwischen der klinisch am Auge verabreichten Dosis und systemischer Toxizität besteht ein Si-

cherheitsfaktor 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 Konstriktion der Bronchien zurückzuführen war. Aus Tierstudien ergibt sich kein Hinweis auf eine sensibilisierende Wirkung von Latanoprost.

Am Auge wurden bei Kaninchen und Affen bei Dosen von bis zu 100 Mikrogramm/Auge/Tag keine toxischen Wirkungen beobachtet (klinische Dosis: 1,5 Mikrogramm/Auge/Tag). Jedoch verursachte Latanoprost bei Affen eine verstärkte Pigmentierung der Iris. Der Mechanismus, der der verstärkten Irispigmentierung zugrunde liegt, scheint eine erhöhte Melaninproduktion in den Melanozyten der Iris zu sein. Proliferative Veränderungen wurden nicht beobachtet. Die Veränderungen der Irisfarbe sind möglicherweise dauerhaft.

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

Latanoprost zeigte negative Ergebnisse in Rückmutationstests in Bakterien, im Mauslymphom- und im Mausmikronukleustest. *In vitro* wurden an humanen Lymphozyten Chromosomenaberrationen beobachtet. Ähnliche Wirkungen wurden mit Prostaglandin F_{2α}, einem natürlichen Prostaglandin, beobachtet, was auf einen stoffklassenspezifischen Effekt hinweist.

Zusätzliche Mutagenitätsstudien an Ratten (unprogrammierte DNS-Synthese *in vitro* und *in vivo*) verliefen negativ und weisen darauf hin, dass Latanoprost keine mutagenen Eigenschaften besitzt. Karzinogenitätsstudien verliefen bei Mäusen und Ratten negativ.

In Tierstudien wurde keinerlei Einfluss von Latanoprost auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet. Embryotoxizitätsstudien an Ratten ergaben keine embryotoxischen Wirkungen von Latanoprost in 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 embryonale Effekte.

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

Teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Polysorbat 80
Natriumedetat
Natriumhydroxid-Lösung 4 % (zur pH-Wert-Einstellung)
Salzsäure, verdünnt 10 % (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen:
2,5 ml: 30 Tage
7,5 ml: 90 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Packung besteht aus einer HDPE-Flasche mit einem PP-HDPE-LDPE-Applikator zum Pumpen, HDPE-Schutzkappe und PP-Schulter der Flasche.

Folgende Packungsgrößen sind erhältlich:
1 Flasche mit 2,5 ml
1 Flasche mit 7,5 ml
2 Flaschen mit je 7,5 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TRB Chemedica AG
Otto-Lilienthal-Ring 26
85622 Feldkirchen
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

7001444.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

25. Mai 2022

10. STAND DER INFORMATION

09.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt