Monopost 50 Mikrogramm/ml-Augentropfen im Einzeldosisbehältnis

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Augentropfen enthalten 50 µg Latanoprost.
Ein Tropfen enthält etwa 1,5 µg Latanoprost.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml Augentropfen enthält 50 mg Macrogolglycerolhydroxystearat 40 (Hydriertes Rizinusöl-Polyoxyl)
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen, in Einzeldosisbehältern.
Die Lösung ist eine leicht gelbliche und opaleszierende Flüssigkeit.
pH-Wert: 6,5 - 7,5
Osmolalität: 250 - 310 mosmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Patienten mit Offenwinkelglaukom und Patienten mit okulärer Hypertension.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Empfohlene Dosierung bei Erwachsenen (einschließlich älterer Patienten):
Die empfohlene Therapie ist ein Tropfen einmal täglich in das/die betroffene/n Auge/n. Eine optimale Wirkung wird erreicht, wenn Monopost am Abend angewendet wird.
Monopost sollte nur einmal täglich verabreicht werden, da eine häufigere Verabreichung die augendrucksenkende Wirkung vermindert.
Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis normal weitergeführt werden.
Kinder
Es liegen keine Daten mit Monopost vor.
Art der Anwendung
Anwendung am Auge.
Um eine eventuelle systemische Resorption zu minimieren, wird, wie bei anderen Augentropfen auch, empfohlen, den Tränensack unter dem inneren Augenwinkel für eine Minute zu komprimieren (punktueller Verschluss). Dies sollte unmittelbar nach jeder Instillation erfolgen.
Kontaktlinsen sollten vor dem Eintropfen von Monopost herausgenommen und können erst nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden.
Bei einer Therapie mit verschiedenen topischen Ophthalmika sollten diese jeweils im Abstand von mindestens 5 Minuten verabreicht werden.
Eine Einzeldosis enthält genügend Augentropfenlösung zur Behandlung beider Augen.
Nur zur Einmalanwendung.
Dieses Arzneimittel ist eine sterile Lösung, die kein Konservierungsmittel enthält. Die Lösung von einem Einzeldosisbehälter muss sofort nach dem Öffnen am/an den betroffenen Auge/n verwendet werden. Da die Sterilität nach dem Öffnen eines Einzeldosishehälters nicht aufrechterhalten werden kann, muss jeder zurückbleibende Inhalt sofort nach der Anwendung verworfen werden.
Die Patienten sollten angewiesen werden:
– den Kontakt zwischen der Tropfspitze und dem Auge oder Augenlid zu vermeiden,
– die Augentropfen unmittelbar nach dem ersten Öffnen des Einzeldosisbehälters anzuwenden und den Behälter nach der Anwendung zu verwerfen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem der sonstigen im Abschnitt 6.1 aufgeführten Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Latanoprost kann durch Vergrößerung 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 acht Behandlungsmonate ein, selten wurde sie im zweiten oder dritten Jahr beobachtet und nicht mehr nach dem vierten Behandlungsjahr. Die Progressionsrate einer Irispigmentierung verringert sich im Lauf der Zeit und ist bis zum fünften Jahr stabil. Die Auswirkungen einer erhöhten Pigmentierung über mehr als fünf Jahre wurde nicht ausgewertet. In einer offenen Unbedenklichkeitsstudie zu Latanoprost über fünf 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 wahrgenom-

men. 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.
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.
Muttermale oder 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 fünfjährige klinische Erfahrung zeigte bisher keine negativen klinischen Folgen der Irispigmentierung, und die Behandlung mit Latanoprost 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 abgebrochen werden.
Beim chronischen Winkelblockglaukom, bei pseudophaken Patienten mit Offenwinkelglaukom und beim Pigmentglaukom sind die Erfahrungen mit Latanoprost begrenzt. Beim entzündlich bedingten Glaukom, beim Neovaskularisationsglaukom, bei entzündlichen Prozessen am Auge oder beim angeborenen Glaukom liegen keine Erfahrungen vor. Latanoprost hat keine oder nur geringe Wirkung auf die Pupille. Erfahrungen über den Einsatz von Latanoprost beim akuten Winkelblockglaukom fehlen. Latanoprost sollte daher in diesen Situationen bis zum Vorliegen weiterer Untersuchungsergebnisse nur mit Vorsicht angewendet werden.
Zum perioperativen Einsatz von Latanoprost in der Kataraktchirurgie liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Latanoprost ist bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.
Bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer Herpes-Keratitis sollte Latanoprost mit Vorsicht eingesetzt werden und in Fällen einer aktiven Herpes Simplex Keratitis und bei Patienten mit einer rezidivierenden Herpes-Keratitis, insbesondere in Verbindung mit Prostaglandinanaloga, vermieden werden.
Über Makulaödeme wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8), vorwiegend bei aphaken Patienten, pseudophaken Patienten mit gerissener Hinterkapsel oder 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 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.
Durch Latanoprost können sich allmählich die Wimpern und Flaumhaare am behandelten Auge und in dessen Umgebung verändern. Es kann zu Veränderungen wie längere, dickere oder mehr Wimpern oder Haare sowie deren erhöhter Pigmentierung kommen und das Wachstum der Wimpern kann fehlgerichtet sein. Derartige Veränderungen an den Wimpern sind nach Absetzen der Behandlung reversibel.
Monopost enthält Macrogolglycerolhydroxystearat (Hydriertes Rizinusöl-Polyoxyl) das Hautreaktionen auslösen kann. Es liegen keine Langzeituntersuchungen über die Unbedenklichkeit dieses Hilfsstoffs vor.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Abschließende Erfahrungen zu Wechselwirkungen mit anderen Mitteln liegen nicht vor.
Es gibt Berichte über paradoxe Erhöhungen des Augeninnendrucks nach der gleichzeitigen Gabe von zwei Prostaglandinanaloga am Auge. Daher wird die Anwendung von zwei oder mehreren Prostaglandinen, Prostaglandinanaloga oder Prostaglandinderivaten nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Latanoprost in der Schwangerschaft ist nicht belegt. Möglicherweise besitzt es risikoreiche pharmakologische Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft, das Ungeborene oder das Neugeborene. Monopost sollte deshalb in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Latanoprost und dessen Metaboliten können in die Muttermilch übergehen. Deswegen sollte Monopost bei stillenden Frauen nicht angewendet werden oder es sollte abgestillt werden.

Fertilität

Es wurde für Latanoprost in Tierstudien keinerlei Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität gefunden (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Sicherheitsdaten).

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

Zur Wirkung dieses Medikamentes auf die Fahrtüchtigkeit wurden keine Studien durchgeführt. Wie bei anderen Augenpräparaten kann die Instillation von Augentropfen zu einer vorübergehenden Trübung der Sicht führen. Bis sich dies wieder normalisiert hat, sollten Patienten nicht Auto fahren und keine Maschine bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die unerwünschten Wirkungen und ihre Häufigkeiten hier im Folgenden aufgeführt sind die für das Referenzprodukt beschriebenen. Die unerwünschten Wirkungen werden durch folgende Häufigkeiten eingestuft: 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).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Unbekannt: Herpes-Keratitis.

Augenerkrankungen:

Sehr häufig: verstärkte Irispigmentierung; leichte bis mittelschwere Bindehauthyperämie; Augenreizung (Brennen, Jucken, Stechen und Fremdkörpergefühl); Veränderungen der Wimpern und Flaumhaare (länger, dicker, verstärkte Pigmentierung und höhere Anzahl) (vor allem bei Patienten japanischer Herkunft).

Häufig: vorübergehende, meist symptomfreie, punktförmige Erosionen des Hornhautepithels; Blepharitis; Schmerzgefühl im Auge.

Gelegentlich: Augenlidödem; trockenes Auge; Keratitis; verschwommenes Sehen; Konjunktivitis.

Selten: Iritis/Uveitis (meistens bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren); Makulaödem; symptomatisches Hornhautödem und -erosionen; periorbitales Ödem; fehlgerichtete Wimpern, die in einigen Fällen Augenirritationen hervorrufen; Bildung einer zweiten Reihe von Wimpernhärchen aus den Öffnungen der Meibom-Drüsen (Distichiasis), Photophobie.

Sehr selten: Periorbital- und Lidänderungen, die dann den Eindruck von „eingefallenen Augen“ vermitteln.

Nicht bekannt: Iriszyste

Erkrankungen des Nervensystems:

Nicht bekannt: Kopfschmerzen, Benommenheit.

Herzerkrankungen:

Sehr selten: Verschlechterung einer bestehenden Angina pectoris.

Nicht bekannt: Herzklopfen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Selten: Asthma, Verstärkung von bestehendem Asthma, Atemnot.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Hautausschlag.

Selten: lokal begrenzte Hautreaktion auf den Augenlidern; Dunkelfärbung der Lidhaut.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Nicht bekannt: Myalgie, Arthralgie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr selten: Brustschmerzen.

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 über
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,
Inst. Pharmakovigilanz,
Traisengasse 5,
1200 Wien,
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207,
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung von Monopost sind, abgesehen von Augenreizungen und Bindehauthyperämien, keine Nebenwirkungen am Auge bekannt.

Sollte Monopost unbeabsichtigterweise eingenommen werden, können folgende Informationen von Nutzen sein: Ein Einzeldosisbehälter enthält 10 µg Latanoprost. Mehr als 90% werden während der ersten Leberpassage metabolisiert. Eine intravenöse Infusion von 3 µg/kg verursachte bei gesunden Probanden durchschnittliche Plasmakonzentrationen die 200 mal höher waren als während einer klinischen Behandlung und

verursachte keine Symptome. Jedoch eine Dosis von 5,5 bis 10 µg/kg verursachte Übelkeit, abdominale Schmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Hitzegefühl und Schwitzen. Affen wurde Latanoprost intravenös in Dosen bis zu 500 µg/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 Monopost oberflächlich an den Augen verabreicht keine Bronchokonstriktion bei Patienten mit Bronchialasthma.
Eine Überdosierung von Monopost sollte symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel und Miotika; Prostaglandin-Analoga,
ATC-Code: S 01E E01

Wirkmechanismus:

Der Wirkstoff Latanoprost, ein Prostaglandin-$F_{2\alpha}$-Analogon, ist ein selektiver prostanoider FP-Rezeptor-Agonist, der den Augeninnendruck durch Steigerung des Kammerwasserabflusses senkt.
Studien bei Tieren und Menschen zeigten, dass der Hauptwirkmechanismus ein gesteigerter uveo-skleraler Abfluss ist, zusätzlich wurde beim Menschen auch eine gewisse Steigerung des Kammerwasserabflusses durch einen verminderten Abflusswiderstand beschrieben.

Pharmakodynamische Wirkung:

Die Senkung des Augeninnendrucks beginnt beim Menschen etwa 3 bis 4 Stunden nach der Verabreichung und erreicht die maximale Wirkung nach 8 bis 12 Stunden. Die Druckminderung wird für mindestens 24 Stunden aufrecht erhalten.
Zentrale klinische Studien 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 beta-adrenergen Antagonisten (Timolol) wirksam ist. Kurzzeitstudien (1 bis 2 Wochen) deuten darauf hin, dass Latanoprost in Kombination mit adrenergen Agonisten (Dipivalyl-Epinephrin) oder oralen Carboanhydrasehemmern (Acetazolamid) additiv und mit cholinergen Agonisten (Pilocarpin) zumindest teilweise additiv wirkt.
Klinische Studien haben gezeigt, dass Latanoprost die Kammerwasserproduktion nicht signifikant beeinflusst. Für Latanoprost konnte kein Einfluss auf die Blut-Kammerwasser-Schranke festgestellt werden.
In Studien mit Affen hatte Latanoprost in klinischen Dosierungen keinen oder nur einen vernachlässigbaren Effekt auf die intraokulare Blutzirkulation. Jedoch kann bei oberflächlicher 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 Fluoreszeinaustritt in den Hinterabschnitt von pseudophaken Augen.
In klinischen Dosierungen wurden keine signifikanten Wirkungen von Latanoprost auf das kardiovaskuläre oder respiratorische System beobachtet.

Klinische Unbedenklichkeit und Wirksamkeit

In einer dreimonatigen, randomisierten, für den Ermittler verblindete Studie, wurde Monopost ohne Konservierungsstoff mit dem 0,005%igen Latanoprost Referenzprodukt mit Konservierungsstoff an 404 okulär hypertensiven oder glaukomatösen Patienten untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung des Augeninnendrucks ab dem Behandlungsbeginn zum Tag 84.
Am Tag 84 war die Verminderung des Augeninnendrucks durch Monopost -8,6 mmHg z.B. -36%. Dies entspricht dem des 0,005%igen Latanoprost Referenzprodukt mit Konservierungsstoff.

Betroffenes Auge (mITT-Gruppe)		***Monopost***	***Referenzprodukt***
Ausgangswerte (D0)	n	189	164
	Mittelwert ± SD	24,1 ± 1,8	24.0 ± 1.7
D84	n	185	162
	Mittelwert ± SD	15.4 ± 2.3	15.0 ± 2.0
Änderung des Mittelwerts (D0-D84)	n	185	162
	Mittelwert ± SD	***-8.6 ± 2.6***	***-9.0 ± 2.4***
	[95% CI]	[-9.0;-8.3]	[-9.4; -8.7]
Statistische Analyse	E (SE)	***0.417±0.215***	
	[95% CI]	***[-0.006; 0.840]***	

Dieser dreimonatige Versuch zeigte die folgenden unerwünschten Wirkungen von MONOPOST und des Referenzproduktes beziehungsweise Latanoprost Reizung/Brennen/Stechen nicht durch die Instillation ausgelöst (am Tag 84 6,8% für MONOPOST und 12,9% für das Referenzprodukt Latanoprost) und Bindehauthy-

perämie (am Tag 84 21,4% für MONOPOST und 29,1% für das Referenzprodukt Latanoprost). Hinsichtlich systemischer unerwünschter Wirkungen wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Absorption:

Das Prodrug wird gut durch die Cornea absorbiert und wird komplett während der Hornhautpassage ins Kammerwasser hydrolysiert.

Distribution:

Studien beim Menschen weisen darauf hin, dass die maximale Konzentration im Kammerwasser etwa zwei Stunden nach der topischen Verabreichung erreicht wird. Nach einer örtlichen Applikation am Affenauge wird Latanoprost primär im vorderen Augenabschnitt, in der Bindehaut und im Gewebe der Augenlider verteilt. Nur sehr kleine Mengen erreichen den hinteren Augenabschnitt.

In einer dreimonatigen, cross-over, randomisierten Pilotstudie in 30 hypertensiven oder Glaukoma-Patienten wurde das Plasmaniveau von Latanoprost gemessen und 30 Minuten nach der Instillation hatten nahezu alle Patienten Werte, die unter den LOQ (40 pg/ml) sanken.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sowohl die okuläre als auch die systemische Toxizität von Latanoprost wurden 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 Latanoprostdosen, die etwa dem 100-Fachen der klinischen Dosierung pro kg Körpergewicht entsprechen, verursachten, intravenös an nicht anästhesierte Affen verabreicht, eine Erhöhung der Atemfrequenz, die wahrscheinlich auf eine kurz andauernde Konstriktion der Bronchien zurückzuführen war. Aus Tierstudien ergibt sich kein Hinweis auf eine sensibilisierende Wirkung von Latanoprost.

Am Auge wurden bei Kaninchen und Affen bei Dosen von bis zu 100 Mikrogramm/Auge/Tag keine toxischen Wirkungen beobachtet (die klinische Dosierung beträgt etwa 1,5 Mikrogramm/Auge/Tag). Jedoch verursachte Latanoprost bei Affen eine verstärkte Pigmentierung der Iris.

Der Mechanismus, der der verstärkten Irispigmentierung zugrunde liegt, scheint eine erhöhte Melaninproduktion in den Melanozyten der Iris zu sein. Proliferative Veränderungen wurden nicht beobachtet. Die Veränderungen der Iris sind möglicherweise dauerhaft.

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

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

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

In Tierstudien wurde keinerlei Einfluss von Latanoprost auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet. Embryotoxizitätsstudien an Ratten ergaben keine embryotoxischen Wirkungen von Latanoprost in Dosierungen von 5, 50 und 250 Mikrogramm/kg/Tag intravenös verabreicht. Dagegen zeigten sich bei Kaninchen bei Dosierungen 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 späten Resorptionen und Aborten sowie durch verminderte Geburtsgewichte gekennzeichnet war.

Teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet.

Okuläre Toxizität

Die Anwendung am Auge von MONOPOST Augentropfen bei Tieren zweimal täglich über 28 Tage zeigte keinerlei lokale oder systemisch toxische Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogolglycerolhydroxystearat 40 (Hydriertes Rizinusöl-Polyoxyl)
Sorbitol
Carbomer 974P

Macrogol 4000
Natriumedetat
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre in der äußeren Verpackung.
Nach dem ersten Öffnen des Beutels: die Einzeldosisbehälter innerhalb von 7 Tagen verwenden.
Nach dem ersten Öffnen des Einzeldosisbehälters: verwenden Sie diesen sofort und verwerfen den Einzeldosisbehälter unmittelbar nach der Verwendung.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Für die Aufbewahrung nach dem ersten Öffnen siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 Einzeldosisbehälter (LDPE) mit jeweils 0.2 ml Augentropfenlösung, die in einem Beutel (Polyethylen/Aluminium/Copolymer oder Polyethylen/Aluminium/Polyester) verpackt sind. Es gibt Schachteln mit 1, 2, 6 und 18 Beuteln.
Eine Packungsgröße enthält 5 (1x5), 10 (2x5), 30 (6x5) oder 90 (18x5) Einzeldosisbehälter.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Laboratoires Thea
12 Rue Louis Bleriot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
France

8. Zulassungsnummer

1–31607

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

3. Oktober 2012

10. Stand der Information

August 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.