Latanoprost comp ratiopharm 50 Mikrogramm/ml und 5 mg/ml-Augentropfen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Lösung enthält 50 Mikrogramm Latanoprost und 6,8 mg Timololmaleat entsprechend 5,0 mg Timolol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,2 mg/ml Benzalkoniumchlorid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen.
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) bei Patienten mit Weitwinkelglaukom und mit okulärer Hypertension, die auf topisch angewendete Beta-Blocker oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend ansprechen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (einschließlich älterer Patienten):

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

Kinder und Jugendliche:

Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht.

Art der Anwendung:

Kontaktlinsen sollten vor der Instillation der Augentropfen entfernt werden und können nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).
Wenn mehrere topische Ophthalmika angewendet werden, sollten diese jeweils im Abstand von mindestens 5 Minuten verabreicht werden.
Bei Verschluss des Ductus nasolacrimalis oder Schließen der Augenlider für 2 Minuten, ist die systemische Absortion vermindert. Dies kann zu einer Verminderung der systemischen Nebenwirkungen fühen und die locale Wirksamkeit erhöhen.

4.3 Gegenanzeigen

Latanoprost comp ratiopharm ist kontraindiziert bei Patienten mit:
– Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
– reaktiven Atemwegserkrankungen einschließlich Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese, schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung.
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialem Block, atrioventrikulärem Block zweiten oder dritten Grades (ohne Schrittmacherkontrolle), manifester Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systemische Wirkungen

Wie andere topisch applizierte Ophthalmika wird auch Latanoprost comp ratiopharm systemisch resorbiert. Wegen der beta-adrenergen Komponente Timolol können die gleichen kardiovaskulären und pulmonalen Nebenwirkungen auftreten wie bei systemischen beta-adrenergen Blockern. Das Auftreten systemischer Nebenwirkungen nach topischer Anwendung am Auge ist geringer als nach systemischer Anwendung. Zur Verminderung der systemischen Absorption siehe Abschnitt 4.2.

Herzerkrankungen

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) und Hypotonie sollte die Therapie mit Beta-Blockern kritisch hinterfragt und eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen erwogen werden. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist auf Symptome einer Verschlechterung dieser Erkrankungen sowie auf Nebenwirkungen zu achten.
Beta-Blocker sollten aufgrund ihrer negativen Wirkung auf die Überleitungszeit nur mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit AV-Block ersten Grades angewendet werden.
Kardiale Reaktionen und selten Tod in Verbindung mit Herzinsuffizienz sind nach der Anwendung von Timolol berichtet worden.

Gefäßerkrankungen

Patienten mit schwerwiegenden Störungen/Erkrankungen des peripheren Kreislaufs (z.B. schwere Formen der Raynaud'schen Erkrankung oder Raynaud'sches Syndrom) sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Atemwegserkrankungen

Über Atembeschwerden einschließlich letal verlaufender Bronchospasmen bei Asthmatikern wurde nach Verabreichung von bestimmmten ophtalmologischen Beta-Blockern berichtet. Latanoprost comp ratiopharm sollte bei Patienten mit leichter/mittelgradiger chronisch obstruktier Lungenerkrankung (COPD) nur mit Vor-

sicht angewendet werden und auch nur dann, wenn der Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Hypoglykämie/Diabetes

Bei Patienten mit spontaner Hypoglykämie oder labilem, insulinabhängigem Diabetes sollten Beta-Blocker nur mit Vorsicht angewendet werden, da diese die Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können. Beta-Blocker können auch Anzeichen von Hyperthyreoidismus maskieren.

Korneaerkrankungen

Ophtalmologische Beta-Blocker können ein trockenes Auge verursachen. Patienten mit Erkrankungen der Kornea sollten mit Vorsicht behandlet werden.

Andere Beta-Blocker

Die Wirkungen auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen der systemischen Beta-Blocker können verstärkt werden, wenn Timolol Patienten verabreicht wird, die bereits einen systemischen Beta-Blocker erhalten. Das Ansprechen dieser Patienten sollte engmaschig überwacht werden. Die Anwendung zweier topischer beta-adrenerg blockierender Substanzen wird nicht empfohlen (siehe Abschntt 4.5).

Anaphylaktische Reaktionen

Während der Behandlung mit Beta-Blockern können Patienten mit Atopie oder schweren anaphylaktischen Reaktionen auf verschiedene Allergene in der Anamnese auf wiederholten Kontakt mit diesen Allergenen heftiger reagieren und die üblichen Dosierungen von Adrenalin zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen können bei diesen Patienten unwirksam sein.

Choroideaablösung

Unter Anwendung von Kammerwassersuppressoren (z.B. Timolol, Acetazolamid) wurden choroidale Ablösungen nach Filtrationseingriffen beobachtet.

Chirurgische Anästhesie

β-blockierende opthalmologische Zubereitungen können die β-agonistischen Wirkungen, z.B. von Adrenalin, hemmen. Wenn der Patient Timolol erhält sollte der Anästhesist darüber informiert werden.

Wirkungen am Auge

Latanoprost kann durch Zunahme des braunen Pigmentanteils der Iris die Augenfarbe langsam verändern. Bei 16–20% aller Patienten, die mit Latanoprost comp ratiopharm 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 gemischtfarbigen Iriden beobachtet, d.h. bei grün-braunen, gelb-braunen oder blau-/grau-braunen Iriden, 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 Pigmentierung beobachtet, die resultierende Farbveränderung der Iris ist jedoch möglicherweise dauerhaft.

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

Bisher wurde keine Pigmentansammlung im Trabekelwerk oder in der Vorderkammer des Auges beobachtet, die Patienten sollten jedoch regelmäßig untersucht und die Behandlung in Abhängigkeit von der klinischen Situation evt. abgebrochen werden, wenn sich eine vermehrte Irispigmentierung zeigt.

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.

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

Latanoprost hat keine oder nur geringe Wirkung auf die Pupille, Erfahrungen über den Einsatz beim akuten Engwinkelglaukom fehlen jedoch. Daher wird empfohlen, Latanoprost comp ratiopharm bis zum Vorliegen weiterer Untersuchungsergebnisse in diesen Fällen mit Vorsicht anzuwenden.

Bei Patienten mit Herpeskeratitis in der Anamnese sollte Latanoprost nur mit Vorsicht angewendet und bei aktiver Herpes simplex Keratitis sowie bei Patienten mit rezidivierender Herpeskeratitis, insbesondere im Zusammenhang mit Prostaglandinanaloga,vermieden werden.

Über Makulaödeme, einschließlich zystoider Makulaödeme, wurde während der Behandlung mit Latanoprost berichtet. Diese Erscheinungen wurden hauptsächlich bei aphaken Patienten, bei pseudophaken Patienten mit gerissener hinterer Linsenkapsel oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Makulaödeme, beobachtet. Latanoprost comp ratiopharm sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Begleitmedikation:

Timolol kann mit anderen Arzneimitteln interagieren (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von 2 lokalen Beta-Blockern oder 2 lokalen Prostaglandinen wird nicht empfohlen.

Anwendung von Kontaktlinsen:
Latanoprost comp ratiopharm enthält Benzalkoniumchlorid, das häufig als Konservierungsmittel in Ophthalmika verwendet wird. Es ist bekannt, dass Benzalkoniumchlorid punktförmige und/oder toxische ulzerative Keratopathien, Reizungen am Auge und eine Verfärbung von weichen Kontaktlinsen verursachen kann. Bei häufiger oder langfristiger Anwendung von Latanoprost comp ratiopharm bei Patienten mit trockenem Auge oder vorgeschädigter Hornhaut ist eine sorgfältige Überwachung notwendig. Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen absorbiert werden und diese sollten vor der Anwendung von Latanoprost comp ratiopharm entfernt werden, sie können jedoch 15 Minuten danach wieder eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezifische Interaktionsstudien mit Latanoprost comp ratiopharm wurden nicht durchgeführt.
Es liegen Berichte über paradoxe Erhöhungen des Augeninnendrucks nach gleichzeitiger Verabreichung von zwei Prostaglandinanaloga am Auge vor. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehr Prostaglandinen, Prostaglandinanaloga oder Prostaglandinderivaten nicht empfohlen.
Wenn Patienten, die bereits mit einem oralen Beta-Blocker behandelt werden, Latanoprost comp ratiopharm erhalten, können die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Beta-Blockade verstärkt werden; die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehr topischen Beta-Blockern wird nicht empfohlen.
Gelegentlich wurde über eine Pupillenerweiterung berichtet, wenn opthalmologische Beta-Blocker zusammen mit Epinephrin verabreicht wurden.
Additive Wirkungen sind möglich, wobei Hypotonie und/oder ausgeprägte Bradykardie auftreten können, wenn Lösungen mit opthalmologischen Beta-Blockern zusammen mit oralen Calcium-Kanalblockern, beta-adrenergen Blockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika, Guanethidin verabreicht werden.
Eine hypertensive Reaktion durch plötzliches Absetzen von Clonidin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Beta-Blockern potenziert werden.
Beta-Blocker können die hypoglykämische Wirkung von Antidiabetika verstärken. Beta-Blocker können die Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie maskieren (siehe Abschnitt 4.4).
Eine verstärkte systemische Betablockade (z.B. beschleunigte Herzfrequenz, Blutdruckabfall) wurde während der kombinierten Therapie mit CYP2D6-Inhibitoren (z.B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:
Latanoprost
Es gibt keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Latanoprost bei schwangeren Frauen.
Studien an Tieren haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist unbekannt.
Timolol
Es gibt keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Timolol bei schwangeren Frauen. Timolol soll in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist. Zur Verminderung der systemischen Absorpton siehe Abschnitt 4.2.
Epidemiologische Studien haben keine fruchtschädigende Wirkung, jedoch ein Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerung gezeigt, wenn Beta-Blocker oral verabreicht wurden. Weiters wurden bei Neugeborenen Zeichen und Symptome einer Beta-Blockade (z.B. Bradykardie, Hypotonie, Atemnot und Hypoglykämie) beobachtet, wenn Beta-Blocker nach der Geburt verabreicht wurden. Bei Verabreichung von Latanoprost comp ratiopharm nach der Geburt, soll das Neugeborene während der ersten Lebenstage sorgfältig überwacht werden.
Daher darf Latanoprost comp ratiopharm in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3).
Stillzeit:
Beta-Blocker gehen in die Muttermilch über. Trotzdem ist es bei therapeutischen Dosen von Timolol in Augentropfen unwahrscheinlich, dass die in der Muttermilch aufscheinende Menge ausreicht um klinische Symptome einer Beta-Blockade beim Säugling zu verursachen. Zur Verminderung der systemischen Absorpton siehe Abschnitt 4.2.
Latanoprost und dessen Metaboliten können in die Muttermilch übergehen.
Daher darf Latanoprost comp ratiopharm bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.
Fertilität:
Siehe Abschnitt 5.3

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

Die Instillation von Augentropfen kann vorübergehend zu verschwommenem Sehen führen.
Patienten sollten keine Fahrzeuge lenken oder Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Latanoprost-bedingte Nebenwirkungen betreffen vorwiegend das okuläre System. Aufgrund von Daten aus der Verlängerung von Pivotalstudien mit Latanoprost/Timolol kam es bei 16 – 20% der Patienten zu einer verstärkten Irispigmentierung, die dauerhaft sein kann. In einer offenen, 5jährigen Studie zur Sicherheit von Latanoprost kam es bei 33% der Patienten zu einer Irispigmentierung (siehe Abschnitt 4.4). Andere Nebenwirkungen des okulären Systems sind in der Regel vorübergehend und treten beim Eintropfen auf.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Timolol sind systemischer Art und umfassen Bradykardie, Arrhythmie, kongestive Herzinsuffizienz, Bronchospasmen und allergische Reaktionen. Wie andere topisch angewendete Ophtalmika, wird auch Timolol systemisch aufgenommen. Dies kann zu denselben Nebenwirkungen führen wie sie bei systemischen Betablockern beobachtet werden. Die Häufigkeit systemischer UAW nach Anwendung topischer beta-adrenerger Ophtalmika ist geringer als jene bei Anwendung systemischer Betablocker.

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥1/10)	***Häufig (≥1/100 bis <1/10)***	***Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)***	***Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
			Latanoprost [1)]: Keratitis herpetica
Erkrankungen des Immunsystems			
			Timolol [2)]: Systemische allergische Reaktionen, einschließlich Angioödem, Urtikaria, lokalisiertem und generalisiertem Ausschlag, Pruritus und anaphylaktischer Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
			Timolol [2)]: Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen			
			Timolol [2)]: Schlaflosigkeit, Depression, Albträume, Gedächtnisverlust
Erkrankungen des Nervensystems			
		Kopfschmerzen	Latanoprost [1)]: Schwindel Timolol [2)]: Synkope, zerebrovaskuläre Ereignisse, zerebrale Ischämie, Zunahme der Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, Schwindel, Parästhesien, Kopfschmerzen
Augenerkrankungen			
Verstärkte Irispigmentierung	Augenreizungen (einschließlich Stechen, Brennen und Jucken), Augenschmerzen	Hyperämie des Auges, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen, verstärkter Tränenfluss, Blepharitis, korneale Störungen.	Latanoprost [1)]: Veränderungen der Augenwimpern und der Vellushaare am Augenlid (Verlängerung, Verdickung, verstärkte Pigmentierung, Zunahme der Anzahl), punktförmige Erosionen des Hornhautepithels, periorbitale Ödeme, Iritis/Uveitis, Makulaödeme*, trockene Augen, Keratitis, Hornhautödeme und –erosionen, fehlgerichtete

			Augenwimpern, die manchmal zu Augenreizung führen. Iriszyste Photophobie, Vertiefung der Augenlidfalte infolge von Veränderungen im Periorbitalbereich und am Augenlid Timolol 2): Anzeichen und Symptome von Augenreizungen (z. B. Brennen, Stechen, Juckreiz, Tränen, Rötung), Blepharitis, Keratitis, Verschwommensehen und Ablösung der Choroidea nach einer Filtrationsoperation (siehe Abschnitt 4.4), reduzierter Empfindlichkeit der Hornhaut, trockene Augen, Hornhauterosion, Ptosis, Diplopie
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths			
			Timolol 2): Tinnitus
Herzerkrankungen			
			Latanoprost 1): Verschlechterung einer bestehenden Angina pectoris, Palpitationen Timolol 2): Bradykardie, Brustschmerzen, Palpitationen, Ödeme, Arrhythmien, kongestive Herzinsuffizienz , AV-Block, Herzstillstand, Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen			
			Latanoprost 1): Hypotonie, Raynaud-Syndrom, kalte Hände und Füße
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
			Latanoprost 1): Asthma, Verschlechterung von bestehendem Asthma, Atemnot Timolol 2): Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit bereits vorhandener bronchospastischer Erkrankung), Atemnot, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt			
			Timolol 2): Dysgeusie, Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhö, Mundtrockenheit, Abdominalschmerzen, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
		Hautausschlag, Juckreiz	Latanoprost 1): Dunkelfärbung der Lidhaut Timolol 2): Alopezie, psoriasisartiger Ausschlag oder Verschlechterung einer Psoriasis, Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
			Latanoprost 1): Gelenk- und

			Muskelschmerzen Timolol 2): Myalgia
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
			Timolol 2): Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
			Latanoprost 1): Brustschmerzen Timolol 2): Asthenie/ Müdigkeit

1) Zusätzlich wurden in klinischen Studien, Spontanmeldungen bzw. in der vorhandenen Literatur spezifische Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Latanoprost beschrieben.
2) Zusätzliche Nebenwirkungen wurden unter ophtalmischen Betablockern beobachtet und können bei Anwendung von Timolol auftreten.
* bei aphaken, pseudophaken Patienten mit gerissener hinterer Linsenkapsel oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Makulaödeme.

Sehr selten wurden Fälle von Hornhautverkalkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen bei Patienten mit ausgeprägten Hornhautdefekten 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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

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.

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

Falls Latanoprost unabsichtlich verschluckt werden sollte, 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 µg/kg bei gesunden Probanden verursachte keine Symptome, eine Dosis von 5,5-10 µg/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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmikum –Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten – Timolol, Kombinationen.

ATC-Code: S01ED51.

Wirkungsweise

Latanoprost comp ratiopharm 50 Mikrogramm/ml und 5 mg/ ml Augentropfen enthält die beiden Wirkstoffe Latanoprost und Timololmaleat. Diese beiden Substanzen senken den Augeninnendruck (IOD) über unterschiedliche Wirkmechanismen und die Kombination beider Substanzen bewirkt eine stärkere Drucksenkung als jede Substanz einzeln verabreicht.

Latanoprost, ein Prostaglandin $F_{2\alpha}$-Analogon, ist ein selektiver prostanoider FP-Rezeptor-Agonist, der den Augeninnendruck durch Steigerung des Kammerwasserabflusses senkt. Der Hauptwirkmechanismus ist ein erhöhter uveoskleraler Abfluss. Beim Menschen wurde eine gewisse Steigerung des Kammerwasserabflusses auch durch einen verminderten trabekulären Abflusswiderstand beschrieben. Latanoprost beeinflusst die Kammerwasserproduktion, die Blut-Kammerwasser-Schranke und die intraokuläre Blutzirkulation nicht wesentlich. Mittels Fluoreszein-Angiographie konnte gezeigt werden, dass eine chronische Behandlung mit Latanoprost an Affenaugen, bei denen eine extrakapsuläre Linsenextraktion vorgenommen worden war, keinen Einfluss auf die Blutgefäße der Retina hatte. Während einer Kurzzeitbehandlung verursachte Latanoprost

beim Menschen keinen Fluoreszeinaustritt in das hintere Segment von pseudophaken Augen.
Timolol ist ein nichtselektiver Beta-1- und Beta-2-Rezeptorenblocker ohne signifikante sympathomimetische, direkt myokardial depressorische 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 für Plasmaproteine der Blut-Kammerwasser-Schranke nicht signifikant. Bei Kaninchen hatte Timolol nach chronischer Behandlung keine Wirkung auf die regionale Durchblutung des Auges.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirkung

In Studien zur Dosisfindung bewirkte Latanoprost/Timolol deutlich größere Senkungen des mittleren täglichen IOD verglichen zu Latanoprost und Timolol, einmal täglich als Monotherapie verabreicht.
In zwei kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über 6 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 2- bis 4-wöchigen Einstiegsphase mit Timolol (mittlere Senkung des IOD ab Einstellung von 5 mmHg) wurden nach 6 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 (zweimal täglich) beobachtet. Bei Fortsetzung der Behandlung nach Entblindung war nach 6 weiteren Monaten die Augeninnendrucksenkende Wirkung von Latanoprost/Timolol immer noch anhaltend.
Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass eine Verabreichung am Abend eine wirksamere Senkung des Augeninnendruckes herbeiführen könnte als eine Verabreichung am Morgen. Wenn jedoch eine Empfehlung bezüglich des Zeitpunkts der Verabreichung - entweder morgens oder abends – abgegeben wird, sollten der Lebensstil der Patienten und die voraussichtliche Compliance berücksichtigt werden.
Bei unzureichender Wirksamkeit der fixen Kombination sollte beachtet werden, dass es Studienergebnisse gibt, die zeigen, dass die Anwendung einer freien Kombination von Timolol zweimal täglich und Latanoprost einmal täglich dennoch wirksam sein könnte.
Die Wirkung von Latanoprost comp ratiopharm tritt innerhalb einer Stunde ein, und die maximale Wirkung wird nach 6 bis 8 Stunden erreicht. Bei wiederholter Anwendung wird eine adäquate Augeninnendrucksenkung bis zu 24 Stunden nach Applikation aufrechterhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Latanoprost

Latanoprost ist ein Isopropylester-Prodrug, das pharmakologisch per se inaktiv ist., aber nach Hydrolyse durch Esterasen in der Cornea zur Säure von Latanoprost biologisch aktiv wird.
Die Vorstufe wird gut durch die Cornea absorbiert und sämtliches ins Kammerwasser gelangende Latanoprost wird während der Hornhautpassage hydrolysiert. Studien beim Menschen weisen darauf hin, dass die maximale Konzentration im Kammerwasser (ca. 15 – 30 ng/ml) etwa zwei Stunden nach topischer Anwendung von Latanoprost allein erreicht wird.
Nach einer topischen Applikation am Affenauge wird Latanoprost primär im vorderen Segment, in der Bindehaut und in den Augenlidern verteilt.
Die Säure von Latanoprost hat eine Plasma-Clearance von 0,40 l/h/kg und ein geringes Verteilungsvolumen (0,16 l/kg), was zu einer kurzen Plasmahalbwertzeit 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 der Augentropfen nach etwa einer Stunde erreicht. Die Dosis wird teilweise systemisch resorbiert und die maximale Plasmakonzentration von 1 ng/ml wird 10-20 Minuten nach topischer Applikation eines Tropfens pro Auge einmal täglich (300 µg/Tag) erreicht. Die Halbwertzeit von Timolol im Plasma beträgt 6 Stunden. Timolol wird hauptsächlich in der Leber abgebaut. Die Metaboliten werden zusammen mit unverändertem Timolol in den Urin ausgeschieden.

Latanoprost/Timolol

Es wurden keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Latanoprost und Timolol beobachtet, obwohl im Vergleich zur Monotherapie, 1 bis 4 Stunden nach Verabreichung von Latanoprost/Timolol die ungefähr doppelte Konzentration der Latanoprost-Säure im Kammerwasser zu beobachten war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sowohl das okuläre als auch das systemische Sicherheitsprofil der beiden Wirkstoffe ist gut dokumentiert. Am Kaninchen wurden nach topischer Anwendung sowohl der fixen Kombination als auch von gleichzeitig verabreichten 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, beeinträchtigte diesen Prozess.
Latanoprost zeigte bei Ratten keinerlei Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität und kein teratogenes Potential bei Ratten und Kaninchen. Embryotoxizitätsstudien an Ratten ergaben keine embryotoxischen Wirkungen von Latanoprost nach Dosierungen bis zu 250 µg/kg/Tag intravenös verabreicht. Dagegen zeigte sich am Kaninchen bei Dosierungen von 5 µg/kg/Tag (etwa das 100fache der therapeutischen Dosis) und darüber embryofetale Toxizität, die durch ein vermehrtes Auftreten von späten Resorptionen und Aborten sowie durch verminderte Geburtsgewichte gekennzeichnet war.
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

Natriumchlorid
Benzalkoniumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Dinatriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat
Gereinigtes Wasser
Natriumhydroxyd zur pH-Einstellung
Salzsäure zur pH-Einstellung.

6.2 Inkompatibilitäten

In vitro Studien haben gezeigt, dass beim Mischen von Thiomersal-haltigen Augentropfen mit Latanoprost comp ratiopharm Ausfällungen entstehen. Wenn solche Arzneimittel gemeinsam mit Latanoprost comp ratiopharm 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).
Lagerungsbedingungen 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 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert-Schweitzer Gasse 3
A-1140 Wien
e-mail: info@ratiopharm.at

8. Zulassungsnummer

1–30274

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

14. April 2011 / 25. November 2015

10. Stand der Information

November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.

Verfügbare Packungsgrößen in Österreich:
1 x 2,5 ml