VISTAGAN Liquifilm 0,5%-Augentropfen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Lösung enthält: 5 mg Levobunololhydrochlorid.
1 Tropfen entspricht ca. 0,035 ml.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Benzalkoniumchlorid 0,04 mg/ml, Natriummetabisulfit 2 mg/ml.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen.
Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung, praktisch frei von Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- okuläre Hypertension
- chronisches Weitwinkelglaukom.

VISTAGAN wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Erwachsene (einschließlich ältere Patienten ≥ 65 Jahre)
Zu Beginn der Behandlung mit VISTAGAN wird 2mal täglich 1 Tropfen in den Bindehautsack des zu behandelnden Auges getropft. Wenn der Augeninnendruck gut eingestellt ist, kann eine einmal tägliche Anwendung in Betracht gezogen werden.
Kinder und Jugendliche
VISTAGAN wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.
Art der Anwendung
Zur Anwendung am Auge.
Nur klare, farblose bis leicht gelbliche Lösungen verwenden (siehe Abschnitt 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung).
Nach Gebrauch ist die Flasche sofort zu verschließen.
Die systemische Resorption wird reduziert, wenn eine nasolakrimale Okklusion durchgeführt wird oder die Augenlider für 2 Minuten geschlossen werden. Dies kann zu einer Reduktion der systemischen Nebenwirkungen und zu einer Verstärkung der lokalen Wirkung beitragen.
Der Augeninnendruck sollte ungefähr vier Wochen nach Beginn der Behandlung mit VISTAGAN überprüft werden, da eine Wiedereinstellung auf den normalen Augeninnendruck einige Wochen in Anspruch nehmen kann.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Betablocker oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Reaktive Atemwegserkrankungen einschließlich Asthma bronchiale oder anamnestisch bekanntes Bronchialasthma, schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).
- Sinusbradykardie, atrioventrikulärer Block (AV-Block) 2. oder 3. Grades, der nicht durch einen Herzschrittmacher kontrolliert wird, Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialer Block, manifeste Herzinsuffizienz, kardiogener Schock.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie andere lokal am Auge angewandte Arzneimittel wird auch VISTAGAN systemisch resorbiert. Aufgrund des beta-adrenergen Bestandteils von VISTAGAN (Levobunolol) können die gleichen Arten von kardiovaskulären, pulmonalen und anderen Nebenwirkungen wie bei systemisch eingesetzten Betablockern auftreten. Die Inzidenz von systemischen Nebenwirkungen ist bei topischer ophthalmischer Anwendung geringer als bei systemischer Anwendung. Zur Reduzierung der systemischen Resorption, siehe Abschnitt 4.2.
Herzerkrankungen:
Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. koronarer Herzerkrankung, Prinzmetal Angina und Herzinsuffizienz) und Hypotonie muss die Behandlung mit Betablockern kritisch überprüft und eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen müssen auf Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen hin sowie auf Nebenwirkungen überwacht werden.
Aufgrund ihres negativen Effekts auf die Überleitungszeit dürfen Betablocker nur mit Vorsicht an Patienten mit AV-Block 1. Grades verabreicht werden.
Gefäßerkrankungen:
Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen (z.B. schwere Formen der Raynaud-Erkrankung oder des Raynaud-Syndroms) müssen mit Vorsicht behandelt werden.
Atemwegserkrankungen:

Es wurde über Fälle respiratorischer Reaktionen, darunter Todesfälle infolge von Bronchospasmus bei Asthmapatienten (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen) nach Anwendung von Levobunolol, berichtet.
VISTAGAN ist mit Vorsicht bei Patienten mit leichter/mittlerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) anzuwenden und nur dann, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Hypoglykämie/Diabetes:

Betablocker sind mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die spontane Hypoglykämie entwickeln oder bei Patienten mit labilem Diabetes, da Betablocker die Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können.

Hyperthyreose:

Betablocker können auch die Anzeichen einer Hyperthyreose maskieren.

Hornhauterkrankungen:

Ophthalmische Betablocker können Trockenheit der Augen verursachen. Patienten mit Erkrankungen der Hornhaut sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Andere Betablocker:

Bei Patienten, die bereits einen systemisch eingesetzten Betablocker erhalten, kann die zusätzliche Anwendung von VISTAGAN die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Effekte einer systemischen Betablockade zu sehr verstärken. Das Ansprechen auf die Medikation ist bei diesen Patienten eng zu überwachen. Die Anwendung zweier topischer Betarezeptorenblocker wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anaphylaktische Reaktionen:

Während der Anwendung von Betablockern können Patienten mit Atopie oder einer schweren anaphylaktischen Reaktion auf verschiedene Allergene in der Anamnese stärker auf wiederholte Belastungen mit solchen Allergenen reagieren und auf die üblichen Dosen von Adrenalin zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen nicht ansprechen.

Aderhautablösung:

Bei der Behandlung mit Substanzen, die die Kammerwassersekretion hemmen (z.B. Timolol, Acetazolamid), wurde nach filtrierenden Verfahren von Aderhautablösung berichtet.

Anästhesie im Rahmen von Operationen:

Ophthalmische Betablocker können die Effekte von systemischen Beta-Agonisten, z.B. von Adrenalin, hemmen. Der Anästhesist muss informiert werden, wenn der Patient VISTAGAN anwendet.

Doping:

Die Anwendung des Arzneimittels VISTAGAN kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

VISTAGAN enthält Benzalkoniumchlorid und Natriummetabisulfit:

Benzalkoniumchlorid, das Konservierungsmittel enthalten in VISTAGAN, kann Irritationen am Auge hervorrufen. Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen ist zu vermeiden. Es ist bekannt, dass Benzalkoniumchlorid zur Verfärbung weicher Kontaktlinsen führt. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.
Natriummetabisulfit, als sonstiger Bestandteil enthalten in VISTAGAN Liquifilm 0,5 %, kann in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchialkrämpfe (Bronchospasmen) hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Werden Augentropfen, die ophthalmische Betablocker-Lösungen enthalten, gleichzeitig mit oral angewendeten Calcium-Kanal-Blockern, beta-adrenergen blockierenden Substanzen, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika oder Guanethidin angewendet, kann es zu additiven Wirkungen mit der Gefahr eines Blutdruckabfalls und/oder einer ausgeprägten Bradykardie kommen.
Gelegentlich wurde über Mydriasis berichtet, die durch eine gleichzeitige Anwendung von ophthalmischen Betablockern und Adrenalin (Epinephrin) ausgelöst wurde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Levobunolol bei Schwangeren vor. Levobunolol darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Zur Reduzierung der systemischen Resorption, siehe Abschnitt 4.2.
Epidemiologische Studien haben keine Hinweise auf Missbildungen ergeben, haben aber bei oraler Gabe von Betablockern ein Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerungen gezeigt. Darüber hinaus wurden bei Neugeborenen Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z.B. Bradykardie, Hypotension, Atemnot und Hypoglykämie) beobachtet, wenn Betablocker bis zur Entbindung angewendet wurden. Deshalb sollten Neugeborene während der ersten Lebenstage sorgfältig überwacht werden, wenn VISTAGAN in der Schwangerschaft bis zum Zeitpunkt der Entbindung angewendet wird. Tierexperimentelle Studien mit Levobunolol haben bei Dosen, die signifikant höher waren als die klinisch angewandten Dosierungen, Reproduktionstoxizität gezeigt.

Stillzeit

Betablocker werden in die Muttermilch ausgeschieden. Bei therapeutischen Dosen von Levobunolol in Augentropfen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass ausreichende Mengen in die Muttermilch gelangen, um beim Säugling klinische Symptome einer Betablockade hervorrufen zu können. Zur Reduzierung der syste-

mischen Resorption, siehe Abschnitt 4.2.
Falls eine Behandlung der Mutter mit Levobunolol während der Stillzeit als notwendig erachtet wird, sollte erwogen werden, mit dem Stillen aufzuhören.

Fertilität

Bezüglich Fertilität liegen keine Daten vor.

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

VISTAGAN hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. VISTAGAN kann vorübergehend verschwommenes Sehen, Müdigkeit und/oder Schläfrigkeit verursachen und damit die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Der Patient sollte warten, bis die Symptome abgeklungen sind, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

Wie andere topisch angewendete ophthalmische Arzneimittel wird Levobunolol systemisch in den Kreislauf resorbiert. Dies kann ähnliche Nebenwirkungen verursachen, wie sie bei systemischen Betablockern beobachtet werden. Die Inzidenz von systemischen Nebenwirkungen nach topischer Anwendung ist niedriger als nach systemischer Anwendung.
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)
Selten	(≥ 1/10.000 bis <1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Levobunolol berichtet:

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt: Depression, Nervosität.

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Verwirrtheit, Schwindel, Schläfrigkeit, Lethargie, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit.

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Augenreizung (einschließlich Augenbrennen), Augenschmerzen.
Häufig: Blepharitis, Konjunktivitis.
Nicht bekannt: Bindehaut- bzw. okuläre Hyperämie, allergische Konjunktivitis, verminderte Empfindlichkeit der Hornhaut (verringerte Blinzelhäufigkeit), Iridocyclitis, Keratitis, Sehstörungen/verschwommenes Sehen, Keratitis punctata, Photophobie, Photopsie, Augen-/Augenlidjucken, Augen-/Augenlidödem, Absonderungen aus dem Auge, verstärkte Lakrimation, trockenes Auge.

Herzerkrankungen

Nicht bekannt: Synkope, Bradykardie, AV-Block, Herzklopfen.

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Hypotension, Raynaud Phänomen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Nicht bekannt: Asthma, Atemnot, Rachenreizung, Nasenbeschwerden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Übelkeit.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Nesselsucht (Urtikaria), Kontaktdermatitis (einschließlich allergische Kontaktdermatitis), Hautausschlag, Erythem des Augenlids, Augenlid-Ekzem, Hautexfoliation, lichenoide Keratose, Pruritus.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Gesichtsödem, Müdigkeit/Asthenie.

Weitere Nebenwirkungen wurden bei anderen ophthalmisch eingesetzten Betablockern beobachtet und könnten möglicherweise auch bei VISTAGAN auftreten:

Augenerkrankungen:

Choroidale Ablösung nach Filtrationsoperation, Hornhauterosion, Diplopie, Ptosis.

Erkrankungen des Immunsystems:

Anaphylaktische Reaktion, systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Hypoglykämie.

Psychiatrische Erkrankungen:

Gedächtnisverlust, Alpträume.

Erkrankungen des Nervensystems:

Zerebrale Ischämie, Schlaganfall, Verstärkung der Anzeichen und Symptome von Myasthenia gravis, Paräs-

thesien.
Herzerkrankungen:
Arrythmien, Herzstillstand, Herzinsuffizienz, Brustschmerz, dekompensierte Herzinsuffizienz, Ödeme.
Gefäßerkrankungen:
Kalte Hände und Füße.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:
Bronchospasmus (besonders bei Patienten mit vorbestehenden bronchospastischen Erkrankungen), Husten.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Bauchschmerzen, Durchfall, Dysgeusie, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Alopezie, psoriasisartige Ausschläge oder Psoriasis-Exazerbationen.
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen:
Myalgie.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:
Verminderte Libido, sexuelle Dysfunktion.
Berichtete Nebenwirkungen phosphathaltiger Augentropfen:
Sehr selten wurden Fälle von Hornhautkalzifizierung unter der Therapie mit phosphathaltigen Augentropfen bei einigen 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 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
Über eine Überdosierung von VISTAGAN beim Menschen liegen keine Daten vor. Bei Anwendung am Auge ist das Auftreten einer Überdosierung unwahrscheinlich. Sollte versehentlich eine okulare Überdosierung auftreten, ist/sind das/die Auge(n) mit Wasser oder einer physiologischen Kochsalzlösung auszuspülen. Bei versehentlicher Einnahme können systemische Symptome auftreten. Gegebenenfalls sind Maßnahmen zur Resorptionsverminderung angezeigt. Die wahrscheinlichsten Symptome einer systemischen Überdosierung sind Bradykardie, Blutdruckabfall, Bronchospasmus und Herzinsuffizienz. Eine Behandlung der Betablockerüberdosierung sollte veranlasst werden, etwa mit der intravenösen Gabe von Atropinsulfat zur Einleitung einer Vagus-Blockade. Eine konventionelle Therapie von Hypotonie, Bronchospasmus, Herzblock und Herzversagen kann notwendig sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika-Glaukommittel und Miotika - Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, Levobunolol
ATC-Code: S01ED03
Levobunolol ist ein kompetitiver nicht-kardioselektiver Betablocker, der an $beta_1$- und $beta_2$-Rezeptoren gleich wirksam ist. Levobunolol hat keine relevante lokalanästhetische (membranstabilisierende) oder intrinsische sympathomimetische Wirkung (ISA). Nach Applikation am Auge senkt Levobunolol den erhöhten Augeninnendruck unabhängig davon, ob ein Glaukom bereits vorliegt. Der primäre Wirkungsmechanismus von Levobunolol ist höchstwahrscheinlich eine Senkung der Kammerwasserproduktion. Nach Applikation eines Tropfens VISTAGAN tritt die Wirkung innerhalb einer Stunde ein, ein Maximum wird nach 2 bis 4 Stunden erreicht. Nach einmaliger Gabe kann eine signifikante Drucksenkung bis zu 16 Stunden anhalten. Das linksdrehende Isomer Levobunolol ist mehr als 60mal stärker wirksam als die rechtsdrehende Strukturvariante. Die Senkung des Augeninnendruckes durch Levobunolol ist dosisabhängig. Betarezeptoren, vorwiegend vom $beta_2$-Typ, sind im Ziliarkörper des Auges lokalisiert. Durch Blockade dieser Rezeptoren wird die Kammerwasserproduktion gehemmt. In kontrollierten klinischen Prüfungen an Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension konnte gezeigt werden, dass Levobunolol im Vergleich zur Standardreferenz Timolol die okuläre Durchblutung verbessert. Die Trägersubstanz Poly(vinylalkohol) unterstützt die gute Verträglichkeit von VISTAGAN. Klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Tränenfilmaufrisszeit, die durch Betablockertherapie unterschiedlich stark verkürzt werden kann, nach Anwendung von VISTAGAN praktisch nicht beeinträchtigt wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Tierversuche zeigten, dass topisch angewandtes Levobunololhydrochlorid auf Grund seiner biphasischen

Löslichkeit schnell durch die Cornea ins Kammerwasser penetriert.Nach Instillation jeweils eines einzigen Tropfens 0,5%iger Augentropfen in die Augen von Albinokaninchen wurden die Konzentrationen von Timolol und Levobunolol im Kammerwasser, in Iris/ Ziliarkörper, Glaskörper, Aderhaut/ Netzhaut und im Sehnerv miteinander verglichen. Levobunolol wird in okulärem Gewebe in den hinsichtlich der drucksenkenden Wirkung äquipotenten Metaboliten Dihydrolevobunolol umgewandelt.Im Bereich des vorderen Abschnittes des Kaninchenauges war die Summe der Konzentrationen von Levobunolol und Dihydrolevobunolol im Kammerwasser höher als die der Standardreferenzsubstanz Timolol, in Iris/Ziliarkörper waren sie vergleichbar. Am Sehnervenkopf (N. opticus) dagegen wurde für Timolol eine 30-fach erhöhte Konzentration gegenüber der Summe der Konzentration von Levobunolol und Dihydrolevobunolol nachgewiesen. Die im Gegensatz zur Standardreferenzsubstanz sehr niedrige Levobunolol-Konzentration am Sehnervenkopf könnte den günstigen Effekt von Levobunolol auf die okuläre Durchblutung erklären.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Systemisch:

Akute orale und intravenöse Toxizitätsstudien von Levobunolol an Ratten, Mäusen, Hamstern und Hunden weisen darauf hin, dass die letale Dosis des Arzneimittels bei diesen Spezies verhältnismäßig hoch ist.

Lokal:

Die wiederholte Applikation (1 Tropfen alle 30 Minuten über 8 Stunden) von 0,2%igen Augentropfen (Trägersubstanz des Handelsproduktes) an Kaninchenaugen zeigte keine toxische Wirkung. Eine 2%ige Zubereitung verursachte leichte, durch Fluoresceinfärbung nachweisbare Hornhautveränderungen, die jedoch bei niedrigerer Dosierung (1 Tropfen pro Stunde) nicht zu beobachten waren.

Chronische Toxizität

Systemisch:

In einer einjährigen Studie an Hunden mit oralen Levobunolol-Dosen von 2 – 24 mg/kg Körpergewicht/Tag konnten außer einer Verlangsamung der durchschnittlichen Herzfrequenz keine Anzeichen systemischer Toxizität aufgezeigt werden. Bei Dosen von 60 – 100 mg/kg Körpergewicht/Tag traten Toxizitätssymptome einschließlich verminderten Futterverbrauchs und Erbrechen auf. Sieben von 18 Hunden, die mit der 100 mg/kg Körpergewicht/Tag Dosierung behandelt wurden, starben innerhalb der ersten drei Monate nach der Studie.

In einer weiteren Studie erhielten Ratten zwei Jahre lang orale Levobunolol-Dosen von 0,5/ 2/ 5/ 30 oder 180 mg/kg Körpergewicht/Tag. Hierbei war in der Gruppe mit der höchsten Dosierung eine Unterdrückung der Gewichtszunahme zu beobachten. Außerdem wurde bei den meisten Tieren der 180 mg/kg-Gruppe und einigen Tieren der 30 mg/kg-Gruppe eine graue Verfärbung der inneren Organe und das Auftreten von sekundären Lysosomen festgestellt.

Lokal:

Während einer einjährigen Studie, in welcher levobunololhaltige Augentropfen in einer Konzentration von 0,5%, 1,0% und 5,0% (aufbereitet in der Trägersubstanz des Handelsproduktes) zweimal täglich an Kaninchenaugen appliziert wurden, konnten keine okular oder systemisch toxischen Effekte beobachtet werden.

Kanzerogenität

In einer zweijährigen Studie an Ratten wurden bei einer Dosis von 180 mg/kg/Tag (dem 12.800fachen der empfohlenen lokalen Dosis für den Menschen) gutartige Hepatome an männlichen Ratten beobachtet. Diese Tumore traten bei Dosen von 0,5 – 30 mg/kg nicht auf.

In einer 80wöchigen Studie an Mäusen konnten bei den 50 weiblichen Tieren, welche mit 200 mg/kg/Tag (dem 14.000fachen der empfohlenen lokalen Dosis für den Menschen) behandelt wurden, vier gutartige Uterus-Leiomyome beobachtet werden. Bei Gabe von 12 – 50 mg/kg/Tag (dem 850 – 3.500fachen der empfohlenen Dosis) waren keine Tumore feststellbar.

Mutagenität

Levobunolol wurde in mehreren Testsystemen einer ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen.

Mutagene Wirkungen können hinreichend sicher ausgeschlossen werden.

Reproduktionstoxizität

Orale Levobunolol-Gaben an männliche und weibliche Ratten vor und nach der Paarung in Dosen bis zu 25 mg/kg Körpergewicht/Tag über 182 Tage hinweg zeigten keine nachteilige Wirkungen auf die Reproduktionsleistung und übten keine schädlichen Einflüsse auf die Nachkommen aus. Auch die Verabreichung gleicher Dosen Levobunolol an den Tagen 6 bis 15 der Tragzeit übte keine embryotoxische oder teratogene Wirkung aus.

Im Gegensatz dazu sind beim Kaninchen (vermutlich Spezies-spezifisch) fötotoxische Wirkungen erwiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Natriumedetat 2 H_2O
Natriummetabisulfit (E223)
Poly(vinylalkohol)

Natriumchlorid
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H_2O
Kaliumdihydrogenphosphat
Natriumhydroxid-Lösung und/oder Salzsäure zur pH-Wert-Einstellung
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 2 Jahre.
Nach Anbruch: 28 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nur klare, farblose bis leicht gelbliche Lösungen verwenden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tropfflasche aus Hochdruckpolyethylen (LDPE) mit Polystyrol-Schraubverschluss mit Schutzsiegel.
Eine Packung enthält entweder 1 oder 3 Tropfflaschen mit je 5 ml Augentropfen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
County Mayo
Irland

8. Zulassungsnummer

1–20479

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

16. Mai 1994 / 16. Mai 2004.

10. Stand der Information

September 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig.