Akistan 50 Mikrogramm/ml Augentropfen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Augentropfen Lösung enthält 50 Mikrogramm Latanoprost.
Ein Tropfen enthält ungefähr 1,5 Mikrogramm Latanoprost.
Sonstiger Bestandteil: Benzalkoniumchlorid 0,2 mg/ml.
Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen.
Die Lösung ist eine klare, farblose Flüssigkeit, praktisch frei von Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Senkung des Augeninnendrucks beim Weitwinkelglaukom und bei erhöhtem Augeninnendruck (okuläre Hypertension).
Zur Senkung des Augeninnendrucks bei pädiatrischen Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck und pädiatrischem Glaukom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Empfohlene Dosierung bei Erwachsenen (einschließlich ältere Patienten):
Ein Tropfen einmal täglich in das/die betroffene(n) Auge(n). Eine optimale Wirkung wird erzielt, wenn Akistan am Abend verabreicht wird.
Akistan sollte nur einmal täglich verabreicht werden, da eine häufigere Anwendung die augendrucksenkende Wirkung vermindert.
Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis normal weitergeführt werden.
Um eine mögliche systemische Resorption zu vermeiden, wird wie bei allen anderen Augentropfen empfohlen, den Tränensack 1 Minute am inneren Augenwinkel (durch punktförmigen Verschluss) zusammenzudrücken. Dies sollte sofort nach Instillation eines Tropfens durchgeführt werden.
Kontaktlinsen sollten vor der Instillation der Augentropfen entfernt werden und können nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden.
Sollten noch andere topische Augenpräparate angewendet werden, muss zwischen den Anwendungen ein Abstand von mindestens 5 Minuten eingehalten werden.
In der Pädiatrie:
Akistan kann bei Kindern und Jugendlichen in der gleichen Dosierung wie bei Erwachsenen angewendet werden. Für frühgeborene Kinder (weniger als 36 Wochen Schwangerschaftsdauer) sind keine Daten vorhanden. Daten für die Altersgruppe <1 Jahr (4 Patienten) sind sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.1)

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Latanoprost oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Latanoprost kann durch Zunahme des braunen Pigmentanteils der Iris die Augenfarbe langsam verändern. Es wird empfohlen, Patienten vor Behandlungsbeginn über mögliche bleibende Veränderungen ihrer Augenfarbe zu informieren. Eine unilaterale Behandlung kann eine bleibende unterschiedliche Färbung der Augen zur Folge haben.
Diese Veränderung der Augenfarbe wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischt farbigen Iriden, d.h. blaubraunen, grau-braunen, gelb-braunen und grün-braunen Iriden beobachtet. In Studien mit Latanoprost begann die Veränderung in der Regel innerhalb der ersten 8 Behandlungsmonate, in seltenen Fällen im zweiten und dritten Jahr der Behandlung und nach dem vierten Behandlungsjahr setzte sie nicht mehr ein. Das Fortschreiten der Irispigmentierung nimmt mit der Zeit ab und bleibt ab dem fünften Jahr stabil. Der Effekt einer Zunahme der Pigmentierung über einen Zeitraum von 5 Jahren hinaus wurde nicht bewertet. In einer offenen, 5-jährigen Studie zur Sicherheit von Latanoprost kam es bei 33% der Patienten zu einer Irispigmentierung (siehe 4.8). Die Veränderung der Irisfarbe ist in der Mehrzahl der Fälle gering und oft klinisch nicht nachweisbar. Bei Patienten mit gemischt farbigen Iriden wurde eine Inzidenz zwischen 7 und 85% beobachtet, wobei mit gelb-braunen Iriden die höchste Inzidenz beobachtet wurde. Bei Patienten mit homogen blauen Augen wurde keine Veränderung beobachtet, bei Patienten mit homogenen grauen, grünen oder braunen Augen wurde die Veränderung nur selten beobachtet.
Die Farbveränderung wird durch einen erhöhten Melaningehalt in den stromalen Melanozyten der Iris und nicht durch eine erhöhte Anzahl an Melanozyten verursacht. Die braune Pigmentierung um die Pupille breitet sich typischerweise konzentrisch gegen die Peripherie der betroffenen Augen aus, es können aber auch die ganze Iris oder Teile davon brauner 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 Naevi noch Epheliden (Pigmentflecken) der Iris wurden durch die Behandlung verändert. Im Rahmen klinischer Studien wurde bisher keine Pigmentansammlung im Trabekelwerk oder in der Vorderkammer des

Auges beobachtet. Fünf Jahre klinischer Erfahrung haben gezeigt, dass die verstärkte Irispigmentierung keine negativen klinischen Folgen hat und die Behandlung mit Akistan nach Auftreten einer Irispigmentierung fortgesetzt werden kann. Dennoch sollten Patienten regelmäßig untersucht werden und falls es die klinische Situation erfordert, kann die Behandlung abgesetzt werden.
Nur begrenzte Erfahrungen mit Latanoprosthältigen Augentropfen gibt es bei chronischem Engwinkelglaukom, Weitwinkel-Glaukom bei pseudophaken Patienten oder beim Pigmentglaukom. Es gibt keine Erfahrungen beim entzündlich bedingten und neovaskulären Glaukom, bei entzündlichen Prozessen am Auge oder bei angeborenem Glaukom. Latanoprosthältige Augentropfen haben keine oder nur geringe Wirkung auf die Pupille. Erfahrungen über den Einsatz von Akistan bei akutem Winkelblockglaukom fehlen. Akistan sollte daher in diesen Situationen bis zum Vorliegen weiterer Erfahrungen nur mit Vorsicht angewendet werden.
Es gibt nur begrenzte Studiendaten zur Anwendung von Latanoprosthältigen Augentropfen während der peri-operativen Periode in der Katarakt-Chirurgie. Akistan sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.
Latanoprost sollte bei Patienten mit Vorgeschichte einer herpetischen Keratitis mit Vorsicht angewendet werden und sollte im Falle von bestehender Herpes-Simplex-Keratitis und bei Patienten mit wiederkehrender herpetischen Keratitis, speziell in Zusammenhang mit Prostaglandinanaloga vermieden werden.
Bei Patienten mit Aphakie, Pseudophakie mit nicht intakten hinteren Linsenkapseln oder mit Vorderkammerlinsen bzw. bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für ein zystoides Makulaödem (wie zum Beispiel diabetische Retinopathie und Retinalvenenverschluss) wurde über das Auftreten von Makulaödem berichtet (siehe 4.8). Daher sollte Akistan bei Patienten mit Aphakie, Pseudophakie mit nicht intakten hinteren Linsenkapseln oder mit Vorderkammerlinsen bzw. bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für ein zystoides Makulaödem nur mit Vorsicht angewendet werden.
Die Erfahrungen bei Patienten mit Asthma sind begrenzt, nach der Markteinführung wurde jedoch in einigen Fällen über eine Verschlechterung von Asthma und/oder Dyspnoe berichtet. Daher müssen diese Patienten mit Vorsicht behandelt werden, bis ausreichende Erfahrungen vorliegen, siehe auch 4.8.
Es wurden periorbitale Hautverfärbungen beobachtet, wobei die Mehrzahl der Fälle japanische Patienten betrifft. Die Erfahrungen zeigen, dass diese periorbitale Verfärbungen nicht bleibend sind und sich in manchen Fällen schon während der Behandlung mit Latanoprosthältigen Augentropfen zurückbildeten.
Latanoprost kann die Wimpern und das Flaumhaar im Bereich des behandelten Auges allmählich verändern; zu diesen Veränderungen gehören eine Verlängerung, eine Verdickung, eine Zunahme der Pigmentierung und der Anzahl der Wimpern bzw. des Flaumhaares sowie fehlgerichtetes Wachsen der Augenwimpern. Die Veränderungen der Augenwimpern sind nach Absetzen der Behandlung reversibel.
Akistan enthält Benzalkoniumchlorid, das häufig als Konservierungsmittel in Ophthalmika verwendet wird. Es ist bekannt, dass Benzalkoniumchlorid punktförmige und/oder toxische ulzerative Keratopathien, Augenreizungen sowie eine Verfärbung von weichen Kontaktlinsen verursachen kann. Bei häufiger oder langfristiger Anwendung von Akistan bei Patienten mit trockenem Auge oder vorgeschädigter Hornhaut ist eine sorgfältige Überwachung notwendig. Da Benzalkoniumchlorid von Kontaktlinsen resorbiert werden kann, sollten diese vor der Anwendung von Akistan entfernt werden; sie können aber nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung).

In der Pädiatrie:

Wirksamkeit und Sicherheit in der Altersgruppe <1 Jahr (4 Patienten) sind sehr beschränkt (siehe Abschnitt 5.1). Für frühgeborene Kinder (weniger als 36 Wochen Schwangerschaftsdauer) sind keine Daten vorhanden.
Bei Kindern im Alter von 0 bis <3 Jahre, die hauptsächlich unter einem PKG (Primärem Kongenitalen Glaukom) leiden, ist die chirurgische Therapie (z.B. Trabekulotomie/ Goniotomie) die Behandlung der ersten Wahl.
Die Langzeit-Sicherheit bei Kindern wurde noch nicht nachgewiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Definitive Daten zu Wechselwirkungen sind nicht verfügbar.
Es liegen Berichte über paradoxe Erhöhungen des Augeninnendrucks nach gleichzeitiger Verabreichung am Auge von zwei Prostaglandinanaloga vor. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehr Prostaglandinen, Prostaglandinanaloga oder Prostaglandinderivaten nicht empfohlen.

In der Pädiatrie

Studien über Wechselwirkungen wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit dieses Arzneimittels für die Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen. Möglicherweise hat Latanoprost unerwünschte pharmakologische Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft, auf das Ungeborene oder das Neugeborene. Akistan darf daher während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden.

Stillzeit

Latanoprost und dessen Metaboliten können in die Muttermilch übergehen. Deswegen darf Akistan bei stillenden Frauen nicht angewendet werden oder es ist abzustillen.

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

Wie bei anderen Augenpräparaten kann die Instillation von Augentropfen zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung der Sicht führen. Bis sich dieses wieder gelegt hat, sollten die Patienten nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten unerwünschten Wirkungen betreffen das okuläre System. In einer offenen, 5-jährigen Studie zur Sicherheit von Latanoprost kam es bei 33% der Patienten zu einer Irispigmentierung (siehe 4.4). Andere Nebenwirkungen des okulären Systems sind in der Regel vorübergehend und treten beim Eintropfen auf.

Nebenwirkungen werden wie folgt nach Häufigkeit eingestuft: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1000) und sehr selten (<1/10.000). Unbekannt (kann aus den vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden).

Erkrankungen des Nervensystems:

Unbekannt: Kopfschmerzen, Schwindel.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Unbekannt: herpetische Keratitis

Augenerkrankungen:

Sehr häufig: Zunahme der Irispigmentierung; leichte bis mäßig ausgeprägte Hyperämie der Bindehaut, Augenirritationen (Brennen, sandiges Gefühl, Jucken, Stechen und Fremdkörpergefühl), Veränderung der Wimpern und des Flaumhaares im Bereich der Augen (Verlängerung, Verdickung, Zunahme der Pigmentierung und der Anzahl) (Mehrzahl der Fälle bei der japanischen Bevölkerung).

Häufig: Vorübergehende punktförmige Erosionen des kornealen Epithels, meist asymptomatisch, Blepharitis, Augenschmerzen.

Gelegentlich: Ödem des Augenlids, trockene Augen, Keratitis, verschwommenes Sehen, Konjunktivitis.

Selten: Iritis/Uveitis (die Mehrzahl der Berichte betrafen Patienten mit gleichzeitig bestehenden prädisponierten Faktoren); Makulaödem, symptomatische Hornhautödeme und Erosionen, Periorbitalödem, fehlgerichtete Augenwimpern, die manchmal Augenirritationen hervorrufen, zusätzliche Reihe von Augenwimpern an der Öffnung der Meibom-Drüsen (Distichiasis). Unbekannt: Iriszyste

Herzerkrankungen:

Sehr selten: Verschlechterung von Angina bei Patienten mit bestehender Erkrankung.

Unbekannt: Herzrasen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Selten: Asthma, Verschlechterung von Asthma und Dyspnoe.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Hautausschlag.

Selten: Lokalisierte Hautreaktion auf den Augenlidern; Dunkelfärbung der Lidhaut.

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen:

Unbekannt: Muskel- und Gelenkschmerzen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr selten: Brustschmerzen.

In der Pädiatrie

In zwei klinischen Kurzzeitstudien (<12 Wochen) mit 93 (25 und 68) Kindern und Jugendlichen war das Sicherheitsprofil ähnlich dem von Erwachsenen und es traten keine neuen Nebenwirkungen auf. Die Kurzzeit-Sicherheitsprofile in den unterschiedlichen pädiatrischen Untergruppen waren ebenfalls ähnlich (siehe Abschnitt 5.1). Nebenwirkungen, die bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auftraten, sind: 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Österreich

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

4.9 Überdosierung

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

Sollte Akistan unabsichtlich getrunken werden, können folgende Informationen von Nutzen sein: Eine Flasche enthält 125 Mikrogramm Latanoprost. Mehr als 90% wird 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 Herzkreislaufsystem beobachtet werden konnten.
Die intravenöse Verabreichung von Latanoprost wurde bei Affen von einer vorübergehenden Bronchokonstriktion begleitet. Dagegen verursachte das 7fache der empfohlenen Dosis von Latanoprost topisch an den Augen verabreicht keine Bronchokonstriktion bei Patienten mit Bronchialasthma.
Eine Überdosierung von Akistan sollte symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel und Miotika, Prostaglandinanaloga (ATC-Code): S01EE01.
Der Wirkstoff Latanoprost, ein Prostaglandin F2α-Analogon, ist ein selektiver prostanoider FP-Rezeptor-Agonist, der den Augeninnendruck durch Steigerung des Kammerwasserabflusses senkt. Die Senkung des Augeninnendrucks beginnt beim Menschen etwa drei bis vier Stunden nach der Verabreichung und erreicht die maximale Wirkung nach acht bis zwölf Stunden. Die Verminderung des Augeninnendrucks hält während mindestens 24 Stunden an.
Studien bei Tieren und Menschen zeigten, dass der Hauptwirkmechanismus ein erhöhter uveoskleraler Abfluss ist. Beim Menschen wurde eine gewisse Steigerung des Kammerwasserabflusses auch durch einen verminderten trabekulären Abflusswiderstand beschrieben.
Zentrale klinische Studien haben die Wirksamkeit von Akistan als Monotherapie gezeigt. Zusätzlich wurden klinische Studien zur Kombinationstherapie durchgeführt. Diese zeigen, dass Latanoprost in Kombination mit ß-adrenergen Antagonisten (Timolol) wirksam ist. Kurzzeitstudien (1 bis 2 Wochen) deuten darauf hin, dass Latanoprost in Kombination mit adrenergen Agonisten (Dipivalylepinephrin) oder oralen Carboanhydrasehemmern (Acetazolamid) additiv und mit cholinergen Agonisten (Pilocarpin) zumindest teilweise additiv wirkt.
Klinische Studien haben gezeigt, dass Latanoprost die Kammerwasserproduktion nicht wesentlich 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 topischer Anwendung eine leichte bis mäßig ausgeprägte Hyperämie der Bindehaut oder Episklera des Auges auftreten. 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.
In klinischen Dosierungen wurden keine signifikanten Wirkungen von Latanoprost auf das kardiovaskuläre oder respiratorische System beobachtet.

In der Pädiatrie

Die Wirksamkeit von Latanoprost bei pädiatrischen Patienten bis einschließlich 18 Jahre wurde in einer zwölfwöchigen doppelblinden klinischen Studie mit Latanoprost im Vergleich zu Timolol bei 107 Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck und kindlichem Glaukom nachgewiesen. Frühgeborene mussten hierbei ein Gestationsalter von mindestens 36 Wochen aufweisen. Die Patienten erhielten entweder einmal täglich Latanoprost 0,005% oder Timolol 0,5% (bzw. optional 0,25% bei Kindern unter 3 Jahren) zweimal täglich. Die durchschnittliche Senkung des Augeninnendrucks in Woche 12 der Studie gegenüber dem Ausgangswert galt als primärer Wirksamkeitsendpunkt. Die durchschnittliche Senkung des Augeninnendrucks 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 Augeninnendrucks 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 vier Patienten, die in der klinischen Studie bei pädiatrischen Patienten die Alterssgruppe von 0 bis <1 Jahr repräsentierten, war keine bedeutsame Wirksamkeit zu verzeichnen.
Für Frühgeborene mit einem Gestationsalter unter 36 Wochen liegen keine Daten vor.
In der Untergruppe mit primär kongenitalem/infantilem Glaukom (PCG) war die Senkung des Augeninnendrucks in der Latanoprost-Gruppe ähnlich wie die in der Timolol-Gruppe. In der Non-PCG-Untergruppe (z. B. mit juvenilem Offenwinkelglaukom, aphakem Glaukom) zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie in der Untergruppe mit primär kongenitalem/infantilem Glaukom.

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

	Latanoprost N=53	***Timolol N=54***
Durchschnittl. Ausgangwert (SE)	27.3 (0.75)	27.8 (0.84)
Veränderung gegenüber dem durchschnittl. Ausgangwert 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. Ausgangwert (SE)	26.5 (0.72)	28.2 (1.37)	26.3 (0.95)	29.1 (1.33)
Veränderung gegenüber dem durchschnittl. Ausgangwert in Woche 12† (SE)	-5.90 (0.98)	-8.66 (1.25)	-5.34 (1.02)	-6.02 (1.18)
	0.6957	0.1317		

SE: Standardfehler.

† adjustierte Schätzung auf Basis des Kovarianzanalyse-Modells (ANCOVA).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die Vorstufe wird gut durch die Kornea absorbiert. Sämtliches ins Kammerwasser gelangende Latanoprost wird während der Korneapassage hydrolysiert.

Studien beim Menschen weisen darauf hin, dass die maximale Konzentration im Kammerwasser etwa zwei Stunden nach der topischen Verabreichung erreicht wird.

Nach einer topischen Applikation im Affenauge wird Latanoprost primär im vorderen Segment, in der Bindehaut und im Gewebe der Augenlider verteilt. Nur sehr kleine Mengen erreichen das hintere Segment.

Die Säure von Latanoprost wird im Auge praktisch nicht metabolisiert. Der Hauptmetabolismus findet in der Leber statt. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt beim Menschen 17 Minuten. Die Hauptmetaboliten, 1,2-Dinor- und 1,2,3,4-Tetranor-Metaboliten, weisen beim Tier keine oder nur eine schwache biologische Aktivität auf und werden hauptsächlich über den Harn ausgeschieden.

In der Pädiatrie

Bei 22 Erwachsenen und 25 pädiatrischen Patienten (von 0 bis <18 Jahre) mit erhöhtem Augeninnendruck und Glaukom wurde eine offene Pharmakokinetikstudie zur Untersuchung der Plasmakonzentration von Latanoprostsäure durchgeführt. Alle Altersgruppen wurden über mindestens zwei Wochen mit einem Tropfen Latanoprost 0,005% täglich in jedes Auge behandelt. Im Vergleich mit den Erwachsenen war die systemische Exposition mit Latanoprostsäure bei den 3 bis <12 Jahre alten Kindern um ca. das Zweifache höher und bei den Kindern unter 3 Jahren etwa sechsmal 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 fünf Minuten nach der Applikation. Die mediane Plasmahalbwertszeit war kurz (weniger als 20 Minuten), bei den pädiatrischen und den erwachsenen Patienten ähnlich und führte bei Steady-State-Bedingungen zu keiner Kumulation von Latanoprostsäure im systemischen Kreislauf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sowohl die okuläre als auch die systemische Toxizität von Latanoprost wurde an mehreren Tierspezies untersucht. Im Allgemeinen wird Latanoprost gut vertragen. Zwischen der klinischen, am Auge verabreichten Dosis und systemischer Toxizität besteht ein Sicherheitsfaktor von mindestens 1000. Hohe Latanoprostdosen, die etwa dem 100fachen der klinischen Dosierung pro kg Körpergewicht entsprechen, verursachten, intravenös an nichtanästhesierte 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 von Kaninchen und Affen wurden bei Dosen von bis zu 100 µg/Auge/Tag keine toxischen Wirkungen beobachtet (klinische Dosierung 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 Mauslymphomamutationstest und im Mausmikronukleustest. In vitro wurden an humanen Lymphozyten Chromosomenaberrationen beobachtet. Ähnliche Wirkungen wurden mit Prostaglandin F2α, einem natürlichen Prostaglandin, beobachtet, was auf einen stoffklassenspezifischen Effekt hinweist.

Zusätzlich 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 an Kaninchen Dosen von 5 Mikrogramm/kg/Tag und darüber embryoletale Effekte.

Die Dosis von 5 Mikrogramm/kg/Tag (etwa das 100fache der klinischen Dosis) bewirkte eine signifikante

embryofötale 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

Benzalkoniumchlorid
Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat
Natriumhydroxid und/oder Phosphorsäure (zur pH-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

In-vitro Studien haben gezeigt, dass beim Mischen von Thiomersal enthaltenden Augentropfen mit Akistan eine Ausfällung stattfindet. Falls solche Präparate eingesetzt werden, sollten die Augentropfen im Abstand von mindestens fünf Minuten verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit: 3 Jahre.
Haltbarkeit nach dem Öffnen der Tropfflasche: 28 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).
Die Tropfflasche ist im Umkarton aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nach dem ersten Öffnen der Tropfflasche: Nicht über 25°C lagern und innerhalb von 4 Wochen verwenden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tropfflasche (5 ml) aus Polyethylen mit Schraubkappe und Sicherheitsschutzkappe aus Polypropylen.
Jede Tropfflasche enthält 2,5 ml Augentropfen-Lösung, entsprechend ca. 80 Tropfen Lösung.
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 und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
Ernst-Melchior-Gasse 20
1020 Wien
Österreich

8. Zulassungsnummer

1–31279

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

4. Mai 2012

10. Stand der Information

September 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.