

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Latanoprost/Timolol STADA 50 Mikrogramm/ml + 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:

1 ml Lösung enthält 200 Mikrogramm Benzalkoniumchlorid.

1 ml Lösung enthält 6,31 mg Phosphate.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen.

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

pH: 5,5-6,5; Osmolalität: 270-330 m Osmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) beim Weitwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension bei Patienten, bei denen topisch angewendete Betablocker oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend wirksam sind.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Empfohlene Dosierung bei Erwachsenen (einschließlich älterer Patienten):

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.

Anwendung:

Kontaktlinsen sollten vor der Anwendung der Augentropfen entfernt werden und können nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden.

Wenn mehrere topische Ophthalmika angewendet werden, sollten diese jeweils im Abstand von mindestens 5 Minuten verabreicht werden.

Durch nasolakrimale Okklusion oder Schließen der Augenlider für 2 Minuten wird die systemische Resorption reduziert. Dadurch kann es zu einer Verringerung von systemischen Nebenwirkungen und zu einer Verstärkung der lokalen Wirkung kommen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:

Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

- Latanoprost/Timolol STADA ist kontraindiziert bei Patienten mit
- reaktiven Atemwegserkrankungen wie Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese, schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung.
 - Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialem Block, nicht durch Schrittmacher kontrolliertem AV-Block II. oder III. Grades, symptomatischer Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock
 - Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systemische Wirkungen

Wie andere topisch applizierte Ophthalmika kann auch Latanoprost/Timolol STADA systemisch resorbiert werden. Wegen der beta-adrenergen Komponente Timolol können die gleichen kardiovaskulären, pulmonalen und anderen Nebenwirkungen auftreten wie bei systemischen Betablockern. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen ist nach topischer Anwendung am Auge niedriger als nach systemischer Anwendung. Zu einer Reduktion der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Herzerkrankungen

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzversagen) und Hypotonie sollte die Therapie mit Betablockern kritisch abgewogen und eine Therapie mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sollten auf Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen und auf Nebenwirkungen hin überwacht werden.

Aufgrund ihrer negativen Auswirkung auf die Überleitungszeit sollten Betablocker bei Patienten mit Herzblock ersten Grades nur mit Vorsicht angewendet werden.

Nach Anwendung von Timololmaleat wurde über kardiale Reaktionen berichtet, einschließlich seltener Todesfälle im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz.

Gefäßerkrankungen

Bei der Behandlung von Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen (d.h. schweren Formen des Raynaud-Syndroms) ist Vorsicht geboten.

Atemwegserkrankungen

Nach Anwendung einiger Betablocker am Auge wurde über respiratorische Reaktionen berichtet, einschließlich Todesfällen aufgrund von Bronchospasmus bei Asthmatikern.

Latanoprost/Timolol STADA sollte bei Patienten mit leichter/mittelschwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit Vorsicht angewendet werden und nur, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Hypoglykämie/ Diabetes

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

Betablocker können auch Anzeichen von Hyperthyreoidismus maskieren.

Hornhauterkrankungen

Am Auge angewandte Betablocker können zu trockenen Augen führen. Patienten mit Hornhauterkrankungen sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Andere Betablocker

Die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Betablockade können bei Verabreichung von Timolol an Patienten, die bereits einen systemischen Betablocker erhalten, potenziert werden. Die Reaktion dieser Patienten ist sorgfältig zu überwachen. Die Anwendung von zwei topischen Betablockern oder zwei topischen Prostaglandinen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anaphylaktische Reaktionen

Während der Behandlung mit Betablockern können bei Patienten mit Atopie oder schweren anaphylaktischen Reaktionen auf verschiedene Allergene in der Anamnese die übliche Dosierung von Adrenalin zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen mehr reaktiv bei wiederholter Provokation mit solchen Allergenen und unwirksam sein.

Choroidea-Ablösung

Über Fälle von Choroidea-Ablösung wurde bei Verabreichung von Wirkstoffen, die die Bildung von Kammerwasser unterdrücken (z.B. Timolol, Acetazolamid), nach Filtrationseingriffen berichtet.

Anästhesie bei Operationen

Beta-blockierende Ophthalmika können die systemischen beta-agonistischen Wirkungen von z.B. Adrenalin blockieren. Wenn der Patient mit Timolol behandelt wird, ist der Anästhesist hierüber zu informieren.

Gleichzeitige Anwendung

Timolol könnte mit anderen Arzneimitteln interagieren (siehe Abschnitt 4.5). Die Anwendung von zwei lokalen Betablockern oder zwei lokalen Prostaglandinen wird nicht empfohlen.

Wirkungen am Auge

Latanoprost kann durch Zunahme des braunen Pigmentanteils der Iris die Augenfarbe langsam verändern. Bei 16 bis 20% aller Patienten, die mit Latanoprost/Timolol STADA 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-/graubraunen 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 werden. Falls eine verstärkte Pigmentierung auftritt, kann in Abhängigkeit von der klinischen Situation die Behandlung abgesetzt werden.

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

Latanoprost hat keine oder nur geringe Wirkung auf die Pupille.

Erfahrungen über den Einsatz von Latanoprost beim akuten Winkelblockglaukom fehlen jedoch. Deshalb wird empfohlen, Latanoprost/Timolol STADA in diesen Fällen bis zum Vorliegen weiterer Untersuchungsergebnisse nur mit Vorsicht anzuwenden.

Latanoprost muss bei Patienten mit einer Vorgeschichte von herpetischer Keratitis mit Vorsicht angewendet werden, und im Fall einer aktiven Herpes simplex Keratitis und bei Patienten mit wiederkehrender herpetischer Keratitis speziell, wenn dies mit Prostaglandin Analoga assoziiert war vermieden werden. Makulaödeme, einschließlich zystoider Makulaödeme, wurden während der Behandlung mit Latanoprost, hauptsächlich bei aphaken Patienten, bei pseudophaken Patienten mit gerissener hinterer Linsenkapsel oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Makulaödeme, beobachtet. Latanoprost/Timolol STADA sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Anwendung von Kontaktlinsen

Latanoprost/Timolol STADA 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/Timolol STADA 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/Timolol STADA entfernt werden, sie können jedoch 15 Minuten danach wieder eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Phosphate

Dieses Arzneimittel enthält 6,31 mg Phosphate pro ml. In sehr seltenen Fällen wurden bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen Fälle von Kalkablagerungen in der Hornhaut berichtet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Keine Arzneimittel-spezifischen Interaktionsstudien mit Latanoprost/Timolol STADA wurden durchgeführt.

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.

Additive Wirkungen sind möglich, wobei Hypotonie und/oder ausgeprägte Bradykardie auftreten können, wenn ophthalmische Betablocker-hältige Lösung zusammen mit oralen Calcium-Kanalblockern, Beta-adrenergen-Antagonisten, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika und Guanethidin verabreicht werden.

Von potenziert systemischer Betablockade (z.B. verminderte Herzfrequenz, Depression) wurde während der gleichzeitigen Behandlung mit CYP2D6 Inhibitoren (z.B. Quinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

Wenn Patienten, die bereits mit einem oralen Beta-Blocker behandelt werden, Latanoprost/Timolol STADA erhalten, können die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Betablockade verstärkt werden; die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehr topischen Beta-Blockern wird nicht empfohlen.

Gelegentlich wurde über eine Mydriasis infolge einer gleichzeitigen Anwendung von Betablockern am Auge und Adrenalin (Epinephrin) berichtet.

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. Betablocker können die Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie maskieren (siehe Abschnitt 4.4).

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 liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Timolol bei Schwangeren vor. Timolol darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Zur Reduktion der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

In epidemiologischen Studien zeigten sich nach oraler Verabreichung von Betablockern keine teratogenen Wirkungen, aber ein Risiko für eine intrauterine Wachstumsverzögerung. Darüber hinaus wurden beim Neugeborenen Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z.B. Bradykardie, Hypotonie, Atemnot und Hypoglykämie) beobachtet, wenn Betablocker bis zur Entbindung verabreicht wurden. Wenn Latanoprost/Timolol STADA bis zur Geburt angewendet wurde, muss das Neugeborene in den ersten Lebenstagen sorgfältig überwacht werden.

Daher darf Latanoprost/Timolol STADA in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Betablocker werden in die Muttermilch ausgeschieden. Allerdings ist es unter Anwendung therapeutischer Dosen von Timolol in Augentropfen unwahrscheinlich, dass eine ausreichende Menge in der Muttermilch auftritt, um beim Säugling klinische Symptome einer Beta-Blockade auszulösen. Zur Reduktion der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2

Latanoprost und dessen Metaboliten können in die Muttermilch übergehen. Daher sollte Latanoprost/Timolol STADA bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

Fertilität

Weder Latanoprost noch Timolol haben Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität in Tierversuchen.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Latanoprostbedingte Nebenwirkungen betreffen vorwiegend das okuläre System. Aufgrund von Daten aus der Verlängerung von Zulassungsstudien mit Latanoprost/Timolol kam es bei 16 bis 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 lokal angewandte Ophthalmika wird Timolol in den systemischen Kreislauf aufgenommen. Dies kann ähnliche Nebenwirkungen hervorrufen, wie sie bei systemischen Betablockern auftreten. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen nach lokaler ophthalmischer Anwendung ist geringer als bei systemischer Anwendung. Folgende Nebenwirkungen inkludieren Nebenwirkungen die bei der Klasse der ophthalmologisch angewandten Betablockern aufgetreten sind:

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

Nebenwirkungen werden wie folgt nach Häufigkeit eingestuft:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich: Kopfschmerzen.

Augenerkrankungen:

Sehr häufig: Verstärkte Irispigmentierung.

Häufig: Augenreizungen (einschließlich Stechen, Brennen, Jucken, Fremdkörpergefühl), Augenschmerzen.

Gelegentlich: Hyperämie des Auges, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen, verstärkter Tränenfluss, Blepharitis, korneale Störungen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Hautausschlag, Juckreiz.

Zusätzlich wurden in klinischen Studien, Spontanmeldungen bzw. in der vorhandenen Literatur spezifische Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung der einzelnen Wirkstoffkomponenten von Latanoprost/Timolol STADA beschrieben.

Für Latanoprost:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Herpetische Keratitis

Erkrankungen des Nervensystems:

Schwindel.

Augenerkrankungen:

Veränderungen der Augenwimpern und der Weylshaare am Augenlid (Verlängerung, Verdickung, verstärkte Pigmentierung, Zunahme der Anzahl), punktförmige Erosionen des Hornhautepithels, periorbitale Ödeme, Iritis/Uveitis, Makulaödeme (bei aphaken, pseudophaken Patienten mit gerissener hinterer Linsenkapsel oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Makulaödeme), trockene Augen, Keratitis, Hornhautödeme und -erosionen, fehlgerichtete Augenwimpern, die manchmal zu Augenreizung, Iriszysten, Photophobie, periorbitalen und Lid-Veränderungen, die in einer Vertiefung der Lidfurche resultieren, und Pseudophakoid der Augenbindehaut* führen.

Herzkrankungen:

Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Palpitationen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Asthma, Verschlechterung von bestehendem Asthma, Atemnot.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Dunkelfärbung der Lidhaut.

Skelettmuskulatur- und Bindegewebskrankungen:

Gelenk- und Muskelschmerzen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Brustschmerzen.

* Möglicherweise im Zusammenhang mit dem Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid

Für Timolol:

Erkrankungen des Immunsystems:

Systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, lokalisiertem und generalisiertem Ausschlag, Pruritus, anaphylaktische Reaktion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen:

Schlaflosigkeit, Depressionen, Alpträume, Amnesie, Halluzinationen.

Erkrankungen des Nervensystems:

Schwindel, Parästhesien, zerebrale Ischämie, zerebrovaskuläre Ereignisse, Zunahme der Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, und Synkope.

Augenerkrankungen

Anzeichen und Symptome von Augenreizungen (z.B. Brennen, Stechen, Jucken, Tränenfluss, Rötung), Blepharitis, Keratitis, verschwommenes Sehen und Choroidea-Ablösung nach Filtrationseingriffen (siehe Abschnitt 4.4), reduzierte Empfindlichkeit der Hornhaut, trockene Augen, Hornhauterosion, Ptosis, Diplopie.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Tinnitus.

Herzerkrankungen:

Bradykardie, Schmerzen im Brustbereich, Palpitationen, Ödeme, Arrhythmien, kongestive Herzinsuffizienz, Atrioventrikularblock, Herzstillstand, Herzversagen.

Gefäßkrankungen:

Hypotonie, Raynaud-Syndrom, kalte Hände und Füße.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit bereits vorhandener bronchospastischer Erkrankung), Atemnot, Husten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Störungen des Geschmacksempfindens, Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhö, Mundtrockenheit, Abdominalschmerzen, Erbrechen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Alopezie, psoriasisartiger Ausschlag oder Verschlechterung von Psoriasis, Hautausschlag.

Skelettmuskulatur- und Bindegeweberkrankungen

Myalgie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sexuelle Funktionsstörung, verminderte Libido

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Asthenie/Müdigkeit

Es wurden sehr selten Fälle von Hornhautverkalkung in Verbindung mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen bei manchen Patienten mit erheblich beschädigter Hornhaut 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:

ÖSTERREICH

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

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/Timolol STADA enthält die beiden Wirkstoffe Latanoprost und Timololmaleat. Diese beiden Substanzen senken den Augeninnendruck (IOD) über unterschiedliche Wirkmechanismen. Die Kombination beider Substanzen bewirkt eine stärkere Drucksenkung als jede Substanz einzeln verabreicht.

Latanoprost, ein Prostaglandin F_{2α}-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 nicht-selektiver 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 betaadrenerge 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 mm Hg oder mehr mit der Wirkung von Latanoprost und Timolol jeweils als Monotherapie verglichen. Nach einer 2 bis 4wöchigen Einstiegsphase mit Timolol (mittlere Senkung des IOD ab Einstellung von 5 mm Hg) wurden nach 6 Monaten Behandlung weitere Senkungen des mittleren täglichen IOD von 3,1 mm Hg bei Latanoprost/Timolol, 2,0 mm Hg bei Latanoprost und 0,6 mmHg bei Timolol (2-mal täglich) beobachtet. Bei Fortsetzung der Behandlung nach Entblindung war nach 6 weiteren Monaten die drucksenkende 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 2-mal täglich und Latanoprost einmal täglich dennoch wirksam sein könnte.

Die Wirkung von Latanoprost/Timolol tritt innerhalb einer Stunde ein, und die maximale Wirkung wird nach 6 – 8 Stunden erreicht. Bei wiederholter Anwendung wird eine adäquate Augeninnendrucksenkung während 24 Stunden nach Applikation aufrecht erhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Latanoprost

Latanoprost ist ein Isopropylester-Prodrug, das pharmakologisch per se inaktiv ist. Nach Hydrolyse durch Esterasen in der Cornea zur Säure von Latanoprost wird Latanoprost biologisch aktiv. Die Vorstufe wird gut durch die Cornea absorbiert. 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 alleiniger topischer Anwendung von Latanoprost erreicht wird.

Nach einer topischen Applikation am Affenauge wird Latanoprost primär im vorderen Segment, in der Bindehaut und im Gewebe der Augenlider 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 Plasmahalbwertszeit 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 nach etwa einer Stunde erreicht. Die Dosis wird teilweise systemisch resorbiert. 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 Halbwertszeit von Timolol im Plasma beträgt 6 Stunden. Timolol wird hauptsächlich in der Leber abgebaut. Die Metaboliten werden zusammen mit unverändertem Timolol im Urin ausgeschieden.

Latanoprost/Timolol

Es wurden keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Latanoprost und Timolol beobachtet. Im Vergleich zur Monotherapie besteht 1 – 4 Stunden nach Verabreichung von Latanoprost/Timolol jedoch die ungefähr doppelte Konzentration der Latanoprost-Säure im Kammerwasser.

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 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 zeigten sich am Kaninchen bei Dosierungen von 5 µg/kg/Tag (etwa das 100-fache 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, Dinatriumhydrogenphosphatdodecahydrat, gereinigtes Wasser, Natriumhydroxid und Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts.

6.2 Inkompatibilitäten

In vitro Studien haben gezeigt, dass beim Mischen von Thiomersal-hältigen Augentropfen mit Latanoprost/Timolol STADA Ausfällungen entstehen. Wenn solche Arzneimittel gemeinsam mit Latanoprost/Timolol STADA verwendet werden, sollten die Augentropfen im Abstand von mindestens 5 Minuten verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Haltbarkeit und Lagerungsbedingungen nach dem ersten Öffnen: 28 Tage. Nicht über 25 °C lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 – 8° C).

Nach dem ersten Öffnen: siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente LDPE-Flasche mit transparenter Tropfspitze und weißem HDPE-Schraubdeckel.

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

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien.

8. Zulassungsnummer

1-30275

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 14.04.2011

Datum der Verlängerung der Zulassung: 19.01.2016

10. Stand der Information

März 2022

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.