

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Latanoprost Viatris 50 Mikrogramm/ml Augentropfen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Augentropfen enthält 50 Mikrogramm Latanoprost.

2,5 ml Augentropfen (Inhalt einer Tropfflasche) enthalten 125 Mikrogramm Latanoprost.

Ein Tropfen enthält etwa 1,5 Mikrogramm Latanoprost.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Benzalkoniumchlorid 0,2 mg/ml als Konservierungsmittel

Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (E-339i) 4,60 mg/ml

wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat (E-339ii) 4,74 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen

Die Lösung ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Senkung des Augeninnendrucks bei Weitwinkelglaukom und bei erhöhtem Augeninnendruck (okuläre Hypertension) bei Erwachsenen (einschließlich älterer Patienten).

Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Kindern mit erhöhtem Augeninnendruck und kindlichem Glaukom.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

*Erwachsene (einschließlich älterer Patienten)*

Die empfohlene Dosierung ist ein Tropfen einmal täglich in das erkrankte Auge. Eine optimale Wirkung wird erreicht, wenn Latanoprost Viatris am Abend verabreicht wird.

Latanoprost Viatris sollte nur einmal täglich verabreicht werden, da eine häufigere Verabreichung die augendrucksenkende Wirkung vermindert.

Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis normal weitergeführt werden.

##### *Kinder und Jugendliche*

Latanoprost Viatris Augentropfen können bei Kindern genauso dosiert werden wie bei Erwachsenen.

Für Frühgeborene (Gestationsalter unter 36 Wochen) liegen keine Daten vor. Für die Altersgruppe unter einem Jahr liegen nur begrenzt Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

#### Art der Anwendung

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 jeder 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.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Latanoprost oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Veränderungen der Iris-Pigmentierung

Latanoprost Viatrix 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. blau-braunen, 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 Abschnitt 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.

In einer pädiatrischen Langzeitbeobachtungsstudie, in der Hyperpigmentierungsveränderungen am Auge bei Patienten mit pädiatrischem Glaukom untersucht wurden, wurden bei Patienten, die Latanoprost erhielten, eine Verdunkelung der Irisfarbe und eine lokalisierte Pigmentierung der Iris in etwas größerem Ausmaß beobachtet als bei der nicht behandelten Gruppe (siehe Abschnitt 5.1).

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 Latanoprost Viatrix 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 Latanoprost Viatris gibt es bei chronischem Engwinkelglaukom, Weitwinkelglaukom bei pseudophaken Patienten oder bei Pigmentglaukom. Es gibt keine Erfahrungen bei entzündlich bedingtem und neovaskulärem Glaukom oder bei entzündlichen Prozessen am Auge. Latanoprost Viatris hat keine oder nur geringe Wirkung auf die Pupille. Erfahrungen über den Einsatz von Latanoprost Viatris bei akutem Winkelblockglaukom fehlen. Latanoprost Viatris sollte daher in diesen Situationen bis zum Vorliegen weiterer Erfahrungen nur mit Vorsicht angewendet werden.

Es gibt nur begrenzte Studiendaten zur Anwendung von Latanoprost Viatris während der perioperativen Periode in der Katarakt-Chirurgie. Latanoprost Viatris sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Latanoprost Viatris ist bei Patienten mit Herpes-Keratitis in der Anamnese mit Vorsicht anzuwenden. Bei Fällen von aktiver Herpes-simplex-Keratitis und bei Patienten mit rezidivierender Herpes-Keratitis in der Anamnese, insbesondere im Zusammenhang mit Prostaglandinanaloga, sollte die Anwendung von Latanoprost Viatris 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 Abschnitt 4.8). Daher sollte Latanoprost Viatris 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.

Bei Patienten mit bekannter Prädisposition für Iritis /Uveitis kann Latanoprost Viatris 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 Patienten mit Asthma mit Vorsicht behandelt werden, bis ausreichende Erfahrungen vorliegen (siehe auch Abschnitt 4.8.).

Es wurden periorbitale Hautverfärbungen beobachtet, wobei die Mehrzahl der Fälle japanische Patienten betrifft. Die Erfahrungen zeigen, dass diese Verfärbungen nicht bleibend sind und sich in manchen Fällen schon während der Behandlung 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.

#### Konservierungsmittel

Latanoprost Viatris enthält Benzalkoniumchlorid, das häufig als Konservierungsmittel in Ophthalmika verwendet wird. Basierend auf den begrenzt verfügbaren Daten besteht kein Unterschied im Nebenwirkungsprofil bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen. Allgemein zeigt das Auge von Kindern jedoch eine stärkere Reaktion auf einen Reiz als das Auge von Erwachsenen. Reizungen können bei Kindern eine Auswirkung auf die Compliance haben. Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Es sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden. Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

#### Kontaktlinsen

Da Benzalkoniumchlorid von Kontaktlinsen resorbiert werden kann, sollten diese vor der Anwendung von Latanoprost Viatris entfernt werden; sie können aber nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Kinder und Jugendliche

Für die Altersgruppe unter einem Jahr liegen nur sehr begrenzt Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vor (siehe Abschnitt 5.1). Für Frühgeborene (Gestationsalter unter 36 Wochen) liegen keine Daten vor.

Für Kinder im Alter von 0 bis unter drei Jahre, die überwiegend an PCG (primär kongenitalem Glaukom) leiden, stellt die chirurgische Therapie (z. B. Trabekulotomie/Goniotomie) nach wie vor die Therapie der ersten Wahl dar.

## **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.

### Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei 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. Latanoprost Viatrix darf daher während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden.

### Stillzeit

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

### Fertilität

In Tierstudien wurden keine Auswirkungen von Latanoprost auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Latanoprost Viatrix hat einen geringen Einfluss 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. Die Patienten sollten kein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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 Abschnitt 4.4). Andere Nebenwirkungen des okulären Systems sind in der Regel vorübergehend und treten beim Eintropfen auf.

### b. Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden wie folgt nach Häufigkeit eingestuft: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Häufig ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Selten ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Sehr selten ( $< 1/10.000$ )
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Herpes- Keratitis*§	
Erkrankungen des Nerven- systems			Kopfschmerzen*, Schwindel*		
Augen- erkrankungen	Hyper- pigmentierung der Iris, leichte bis mäßig ausgeprägte Hyperämie der Bindehaut, Augen- irritationen (Brennen, sandiges Gefühl, Jucken, Stechen und Fremd- körpergefühl), Veränderung der Wimpern und des Flaumhaares im Bereich der Augen (Verlängerung, Verdickung, Zunahme der Pigmentierung und Anzahl)	Meist asympto- matische, punktförmige Keratitis, Blepharitis, Augen- schmerzen, Photophobie, Konjunktivitis*	Lidödem, trockene Augen, Keratitis*, verschwom- menes Sehen, Makulaödem einschließlich eines zystoiden Makulaödems*, Uveitis*	Iritis*, Hornhaut- ödeme*, Hornhaut- erosionen, Periorbital- ödem, Trichiase*, Distichiase, Iriszyste*§, lokalisierte Haut- reaktionen auf den Augen- lidern, Dunkelfärbung der Lidhaut, Pseudo- pemphigoid der Bindehaut*§	Vertiefung der Augenlid- falte infolge von Verände- rungen im Periorbital- bereich und am Augen- lid
Herz- erkrankungen			Angina, Herzklopfen*		Ver- schlech- terung von Angina bei Patienten mit bestehender Erkrankung
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma*, Dyspnoe*	Verschlech- terung von Asthma	
Erkrankungen des			Übelkeit*, Erbrechen*		

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)
Gastrointestin altrakts					
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes			Hautausschlag	Juckreiz	
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen			Muskel- schmerzen*, Gelenk- schmerzen*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort			Brustschmerzen*		

\*Nach der Markteinführung festgestellte Nebenwirkung

§Geschätzte Nebenwirkungshäufigkeit nach „The Rule of Three“

In sehr seltenen Fällen wurde bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen von Kalkablagerungen in der Hornhaut berichtet.

#### c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Keine Informationen vorhanden.

#### d. Kinder und Jugendliche

In zwei klinischen Kurzzeitstudien (≤12 Wochen) bei 93 Kindern (25 bzw. 68 Kinder) war das Sicherheitsprofil ähnlich dem von Erwachsenen. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen beobachtet. In den einzelnen pädiatrischen Untergruppen waren die Kurzzeit-Sicherheitsprofile ebenfalls vergleichbar (siehe Abschnitt 5.1). Bei den Nebenwirkungen, die bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen gesehen wurden, handelte es sich um Nasopharyngitis und Fieber.

In einer pädiatrischen Langzeitbeobachtungsstudie mit 115 Patienten entsprach das Sicherheitsprofil dem in früheren pädiatrischen Studien berichteten Profil, und es wurden keine neuen unerwünschten Wirkungen festgestellt (siehe Abschnitt 5.1).

#### 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

### Symptome

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

### Behandlung

Eine Überdosierung von Latanoprost Viatris sollte symptomatisch behandelt werden.

Sollte Latanoprost Viatris 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 5,5-10 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 Siebenfache der empfohlenen Dosis von Latanoprost, topisch an den Augen verabreicht, keine Bronchokonstriktion bei Patienten mit Bronchialasthma.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika; Glaukommittel und Miotika, Prostaglandinanaloga  
ATC-Code: S 01 E E 01

Der Wirkstoff Latanoprost, ein Prostaglandin  $F_{2\alpha}$ -Analogon, ist ein selektiver prostanoider FP-Rezeptor-Agonist, der den Augeninnendruck durch Steigerung des Kammerwasserabflusses senkt. Die Senkung des Augeninnendrucks beginnt beim Menschen etwa 3 bis 4 Stunden nach der Verabreichung und erreicht die maximale Wirkung nach 8 bis 12 Stunden. Die 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 Latanoprost als Monotherapie gezeigt. Zusätzlich wurden klinische Studien zur Kombinationstherapie durchgeführt. Diese zeigen, dass Latanoprost in Kombination mit beta-adrenergen Antagonisten (Timolol) wirksam ist. Kurzzeitstudien (1-2 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.

#### Kinder und Jugendliche

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 50 Mikrogramm/ml 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 Altersgruppe 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 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.

Die Auswirkungen auf den Augeninnendruck zeigten sich nach der ersten Behandlungswoche (siehe Tabelle) und sie hielten, wie bei den Erwachsenen auch, über den zwölfwöchigen Studienzeitraum an.

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

	<b>Latanoprost (n=53)</b>		<b>Timolol (n=54)</b>	
Durchschnittlicher Ausgangswert (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Veränderung gegenüber dem durchschnittlichen Ausgangswert in Woche 12 *(SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-Wert vs. Timolol	0,2056			
	<b>PCG (n=28)</b>	<b>Non-PCG (n=25)</b>	<b>PCG (n=26)</b>	<b>Non-PCG (n=28)</b>
Durchschnittlicher Ausgangswert (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Veränderung gegenüber dem durchschnittlichen Ausgangswert in Woche 12 *(SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-Wert vs. Timolol	0,6957	0,1317		

SE = Standardfehler

\* = adjustierte Schätzung auf Basis des Kovarianzanalyse-Modells (ANCOVA)

Zwei nicht-interventionelle (NI) Postzulassungs-Langzeitstudien zur Sicherheit (PASS) wurden konzipiert, um die Inzidenzrate von Hyperpigmentierungsveränderungen des Auges über einen Nachbeobachtungszeitraum von insgesamt 10 Jahren zu beschreiben, indem gesammelte Daten des 3-Jahres-Zeitraums der Studie und der erweiterten 7-Jahres-Nachbeobachtungsstudie bei pädiatrischen Patienten mit Glaukom oder erhöhtem Augeninnendruck, kombiniert wurden.

Insgesamt wurden 115 Patienten aus der Hauptstudie übernommen und waren Teil des Full Analysis Sets (FAS). Die für die Studie in Frage kommenden Patienten (< 18 Jahre) wurden in 3 Gruppen eingeteilt: 76 Patienten in der Latanoprost-Gruppe (kontinuierliche Behandlung mit Latanoprost für  $\geq 1$  Monat); 1 Patient in der Gruppe der Prostaglandinanaloga (PGA) ohne Latanoprost (kontinuierliche Behandlung mit PGA ohne Latanoprost für  $\geq 1$  Monat); und 38 in der Gruppe ohne PGA-Behandlung (keine kontinuierliche Behandlung mit einem PGA für  $\geq 1$  Monat).

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass Hyperpigmentierungsveränderungen am Auge nur bei einer kleinen Anzahl von Patienten in beiden Behandlungsgruppen beobachtet wurden, wobei die Rate in der Latanoprost-Gruppe höher war als in der Gruppe ohne PGA-Behandlung.

Die Raten der Wimpernhyperpigmentierung betragen 4,5 % gegenüber 0 % und die Raten der Iris-Hyperpigmentierung 6,0 % gegenüber 3,0 % in der Latanoprost-Gruppe bzw. in der Gruppe ohne PGA-Behandlung. Die Inzidenzraten (pro 100 Patientenjahre) von Hyperpigmentierungsveränderungen am Auge waren niedrig und in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar: Wimpernverlängerung 1,64 versus 2,42, Iris-Hyperpigmentierung 0,60 versus 0,30 und Wimpern-Hyperpigmentierung: 0,45 versus keine.

Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen (SAEs) im Zusammenhang mit der Studientherapie festgestellt. Die Mehrzahl der gemeldeten behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen (TEAEs) gehörte zur Systemorganklasse der Augenerkrankungen, die meist leicht waren und in der Latanoprost-Gruppe häufiger gemeldet wurden als in der Gruppe ohne PGA-Behandlung. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Sicherheitsprobleme oder neue Sicherheitsprobleme/unterschiedliche Häufigkeiten von unerwünschten Wirkungen (AEs) im Vergleich zum bestehenden Sicherheitsprofil festgestellt. Insgesamt sind die in dieser Studie beobachteten Raten von Sicherheitsendpunkten vergleichbar mit den in früheren pädiatrischen Studien berichteten AE-Raten.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

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.

### Verteilung

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.

### Biotransformation und Elimination

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

### Kinder und Jugendliche

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 Latanoprost Dosen, die etwa dem Hundertfachen 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 Mikrogramm/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 F<sub>2α</sub>, einem natürlichen Prostaglandin, beobachtet, was auf einen stoffklassenspezifischen Effekt hinweist.

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

In Tierstudien wurde keinerlei Einfluss von Latanoprost auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet. Embryotoxizitätsstudien an Ratten ergaben keine embryotoxischen Wirkungen von Latanoprost in Dosierungen von 5, 50 und 250 Mikrogramm/kg/Tag intravenös verabreicht. Dagegen zeigten an Kaninchen Dosen von 5 Mikrogramm/kg/Tag und darüber embryoletale Effekte.

Die Dosis von 5 Mikrogramm/kg/Tag (etwa das Hundertfache 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

Natriumchlorid  
Benzalkoniumchlorid  
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (E-339i)  
Wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat (E-339ii)  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

*In vitro* Studien haben gezeigt, dass beim Mischen von Thiomersal enthaltenden Augentropfen mit Latanoprost Viatriis eine Ausfällung stattfindet. Falls solche Präparate eingesetzt werden, sollten die Augentropfen im Abstand von mindestens 5 Minuten verabreicht werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor Anbruch der Tropfflasche: 3 Jahre  
Nach Anbruch der Tropfflasche: 4 Wochen

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor Anbruch der Tropfflasche: Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nach Anbruch der Tropfflasche: Nicht über 25 °C lagern. Innerhalb von 4 Wochen verwenden (siehe Abschnitt 6.3).

Die Tropfflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tropfflasche (5 ml) aus Polyethylen mit Schraubkappe und Sicherheitsschutzkappe aus Polyethylen.

Jede Tropfflasche Latanoprost Viatriis enthält 2,5 ml Augentropfen, entsprechend ca. 80 Tropfen Lösung.

Packungsgrößen: 1, 3 oder 6 Tropfflaschen mit je 2,5 ml Augentropfen  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Upjohn EESV, Capelle aan den IJssel, Niederlande

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

1-30982

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Januar 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. November 2016

**10. STAND DER INFORMATION**

11/2024

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig

**VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSE IN ÖSTERREICH**

1 Tropfflasche mit 2,5 ml Augentropfen