

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Glaukodic 50 Mikrogramm/ml Augentropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

100 ml Augentropfen enthalten 0,005 g Latanoprost.
Ein Tropfen enthält etwa 1,5 Mikrogramm Latanoprost.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Benzalkoniumchlorid 0,02 % ist als Konservierungsmittel enthalten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Die Lösung ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Senkung des erhöhten Augeninnendrucks (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension.
- Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei pädiatrischen Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck und pädiatrischem Glaukom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Empfohlene Dosierung bei Erwachsenen (einschließlich älterer Patienten)

Die empfohlene Therapie ist ein Tropfen täglich in den Bindehautsack des erkrankten Auges.
Eine optimale Wirkung wird erreicht, wenn Glaukodic am Abend verabreicht wird.

Glaukodic sollte nicht öfter als 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.

Um eine eventuelle systemische Resorption zu minimieren, wird, wie bei anderen Augentropfen auch, empfohlen, den Tränensack unter dem inneren Augenwinkel für zwei Minuten zu komprimieren (punktuellem Verschluss). Dies sollte unmittelbar nach jeder Instillation erfolgen.

Kontaktlinsen sollten vor dem Eintropfen von Glaukodoc herausgenommen und erst nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden.

Bei Anwendung von mehreren topischen Ophthalmika sollten diese jeweils im Abstand von mindestens 5 Minuten verabreicht werden.

Pädiatrische Population

Glaukodoc Augentropfen können bei pädiatrischen Patienten genauso dosiert werden wie bei Erwachsenen. Für Frühgeborene (Gestationsalter unter 36 Wochen) liegen keine Daten vor. Für die Altersgruppe unter einem Jahr (vier Patienten) liegen nur sehr begrenzt Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Glaukodoc kann durch Zunahme des braunen Pigmentanteils der Iris die Augenfarbe langsam verändern. Die Patienten sollten vor Behandlungsbeginn über mögliche dauerhafte Veränderungen ihrer Augenfarbe informiert werden. Eine unilaterale Behandlung kann eine bleibende Heterochromie zur Folge haben.

Die Veränderung der Augenfarbe wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbiger Iris, d. h. blau-braun, grau-braun, gelb-braun oder grün-braun, beobachtet. In Studien zu Latanoprost setzte die Veränderung im Allgemeinen innerhalb der ersten acht Behandlungsmonate ein, selten wurde sie im zweiten oder dritten Jahr beobachtet und überhaupt nicht nach dem vierten Behandlungsjahr.

Die Progressionsrate einer Iripigmentierung verringert sich im Lauf der Zeit und ist bis zum fünften Jahr stabil. Die Auswirkungen einer erhöhten Pigmentierung über das fünfte Jahr hinaus wurden nicht ausgewertet.

In einer offenen Verträglichkeitsstudie zu Latanoprost über fünf Jahre entwickelten 33% der Patienten eine Iripigmentierung (siehe Abschnitt 4.8). Die Veränderung der Irisfarbe ist in den meisten Fällen geringfügig und wird klinisch oft nicht wahrgenommen. Die Inzidenz bei Patienten mit gemischtfarbiger Iris lag zwischen 7 % und 85 %, wobei die höchste Inzidenz bei gelbbrauner Iris beobachtet wurde.

Bei Patienten mit homogen blauen Augen wurde keine Veränderung, bei Patienten mit homogen grauen, grünen oder braunen Augen wurde eine verstärkte Iripigmentierung nur selten beobachtet.

Die Veränderung der Augenfarbe wird durch einen erhöhten Melaningehalt in den stromalen Melanozyten der Iris verursacht – die Anzahl der Melanozyten selbst nimmt nicht zu. 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. 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.

Naevi oder Epheliden (Sommersprossen) der Iris wurden durch die Behandlung nicht verändert. In klinischen Studien wurde bisher keine Pigmentansammlung im Trabekelwerk oder an anderer Stelle in der Vorderkammer des Auges beobachtet. Die fünfjährige klinische Erfahrung zeigte keine negativen klinischen Folgen der Iripigmentierung, und die Behandlung mit Glaukodoc kann auch bei Auftreten einer Iripigmentierung fortgesetzt werden. Die Patienten sollten jedoch regelmäßig untersucht werden. Wenn die klinische Situation es rechtfertigt, kann die Behandlung mit Glaukodoc abgebrochen werden.

Beim chronischen Winkelblockglaukom, bei pseudophaken Patienten mit Offenwinkelglaukom und beim Pigmentglaukom sind die Erfahrungen mit Glaukodoc begrenzt. Beim entzündlich bedingten Glaukom, beim Neovaskularisationsglaukom, bei entzündlichen Prozessen am Auge oder beim angeborenen Glaukom liegen keine Erfahrungen vor.

Glaukodoc hat keine oder nur geringe Wirkung auf die Pupille, aber Erfahrungen bei akuten Anfällen von Engwinkelglaukom fehlen. Glaukodoc sollte daher in diesen Situationen bis zum Vorliegen weiterer Untersuchungsergebnisse nur mit Vorsicht angewendet werden.

Zum perioperativen Einsatz von Glaukodoc in der Kataraktchirurgie liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Glaukodoc ist bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

Glaukodoc ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit Keratitis herpetica in der Anamnese. Die Anwendung sollte vermieden werden bei Fällen von aktiver Herpes Simplex Keratitis und bei Patienten mit rezidivierender Keratitis herpetica in der Anamnese, insbesondere wenn sie im Zusammenhang mit Prostaglandin-Analoga steht.

Über Makulaödeme wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8), vorwiegend bei aphaken Patienten, pseudophaken Patienten mit gerissener hinterer Linsenkapsel oder Vorderkammerlinse oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten eines zystoiden Makulaödems (z. B. diabetische Retinopathie oder retinalem Venenverschluss). Bei aphaken Patienten, pseudophaken Patienten mit gerissener hinterer Linsenkapsel oder Vorderkammerlinse oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten eines zystoiden Makulaödems sollte Glaukodoc mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten einer Iritis/Uveitis kann Glaukodoc mit Vorsicht angewendet werden.

Erfahrungen bei Patienten mit Asthma liegen begrenzt vor, jedoch wurde nach Markteinführung in einigen Fällen über Verstärkung von bestehendem Asthma und/oder Atemnot berichtet. Daher müssen Asthma-Patienten mit Vorsicht behandelt werden, bis weitere Erfahrungen vorliegen (siehe auch Abschnitt 4.8).

Eine periorbitale Verfärbung der Haut wurde, vorwiegend bei Patienten japanischer Herkunft, beobachtet. Die bislang vorliegenden Erfahrungen zeigen, dass die periorbitale Verfärbung der Haut nicht dauerhaft ist und in einigen Fällen auch unter Fortführung der Behandlung mit Glaukodoc reversibel war.

Durch Latanoprost können sich allmählich die Wimpern und Flaumhaare am behandelten Auge und in dessen Umgebung verändern. Es kann zu Veränderungen wie längeren, dickeren oder mehr Wimpern oder Haaren sowie deren erhöhter Pigmentierung kommen und das Wachstum der Wimpern kann fehlgerichtet sein. Derartige Veränderungen an den Wimpern sind nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Glaukodoc enthält Benzalkoniumchlorid, das üblicherweise als Konservierungsmittel in ophthalmologischen Präparaten verwendet wird. Zu Benzalkoniumchlorid wurde über punktförmige und/oder toxische ulzerative Keratopathien berichtet, es kann Irritationen am Auge verursachen und ist dafür bekannt, dass es weiche Kontaktlinsen verfärbt. Patienten mit trockenem Auge oder eingeschränkter Hornhautfunktion sollten bei häufiger oder längerer Anwendung von Glaukodoc sorgfältig überwacht werden. Kontaktlinsen können Benzalkoniumchlorid absorbieren und sollten daher vor dem Eintropfen von Glaukodoc herausgenommen und nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Pädiatrische Population

Für die Altersgruppe unter einem Jahr (vier Patienten) 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.

Die Langzeitverträglichkeit bei Kindern wurde noch nicht nachgewiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Abschließende Erfahrungen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln liegen nicht vor.

Es gibt Berichte über paradoxe Erhöhungen des Augeninnendrucks nach der gleichzeitigen Gabe von zwei Prostaglandin-Analoga am Auge. Daher wird die Anwendung von zwei oder mehreren Prostaglandinen, Prostaglandin-Analoga oder Prostaglandin-Derivaten nicht empfohlen.

Pädiatrische Population

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Latanoprost zeigte in tierexperimentellen Studien keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität.

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Glaukodoc in der Schwangerschaft ist nicht belegt. Glaukodoc weist möglicherweise unerwünschte pharmakologische Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft, auf das Ungeborene oder das Neugeborene auf. Glaukodoc sollte deshalb in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Latanoprost und dessen Metaboliten können in die Muttermilch übergehen. Deswegen sollte Glaukodoc bei stillenden Frauen nicht angewendet werden oder stillende Frauen sollten abstillen.

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 dies wieder normalisiert hat, sollte der Patient kein Fahrzeug lenken und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen betreffen das okuläre System. In einer offenen, 5-jährigen Studie zur Sicherheit von Latanoprost entwickelten 33 % der Patienten eine Irispigmentierung (siehe Abschnitt 4.4). Andere Nebenwirkungen des okulären Systems sind im Allgemeinen von vorübergehender Dauer und treten bei der Verabreichung auf.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: 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).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Nicht bekannt: Keratitis herpetica

Augenerkrankungen:

Sehr häufig: verstärkte Irispigmentierung; leichte bis mittelschwere Bindehauthyperämie; Augenreizung (Brennen, sandiges Gefühl, Jucken, Stechen und Fremdkörpergefühl); Veränderungen der Wimpern und Flaumhaare (länger, dicker, erhöhte Pigmentierung und höhere Anzahl) (vor allem bei Patienten japanischer Herkunft).

Häufig: vorübergehende, meist symptomfreie, punktförmige Erosionen des Hornhautepithels; Blepharitis; Augenschmerzen.

Gelegentlich: Augenlidödem; trockenes Auge; Keratitis; verschwommenes Sehen; Konjunktivitis.

Selten: Iritis/Uveitis (die Mehrzahl der Berichte betraf Patienten mit begleitenden Risikofaktoren); Makulaödem; symptomatisches Hornhautödem und -erosionen; periorbitales Ödem; fehlgerichtete Wimpern, die in einigen Fällen Augenirritationen hervorrufen; Bildung einer zweiten Reihe von Wimpernhärchen an den Öffnungen der Meibom-Drüsen (Distichiasis).

Sehr selten: Vertiefung der Augenlidfalte infolge von Veränderungen im Periorbitalbereich und am Augenlid.

Nicht bekannt: Iriszyste

Erkrankungen des Nervensystems:

Nicht bekannt: Kopfschmerzen, Schwindel

Herzkrankungen:

Sehr selten: Verschlechterung einer bestehenden Angina pectoris.

Nicht bekannt: Herzklopfen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Selten: Asthma, Verstärkung von bestehendem Asthma, Atemnot.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Hautausschlag

Selten: lokal begrenzte Hautreaktionen auf dem Augenlid; Dunkelfärbung der Lidhaut.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Nicht bekannt: Myalgie, Arthralgie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr selten: Brustkorbschmerzen

Pädiatrische Population

In zwei klinischen Kurzzeitstudien (≤ 12 Wochen) bei 93 pädiatrischen Patienten (25 bzw. 68) 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 pädiatrischen Patienten häufiger als bei Erwachsenen gesehen wurden, handelte es sich um Nasopharyngitis und Fieber.

Sehr selten wurden Fälle von Hornhautverkalkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen bei Patienten mit ausgeprägten Hornhautdefekten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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

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

Sollte Glaukodoc unbeabsichtigterweise verschluckt werden, können folgende Informationen von Nutzen sein: Eine Flasche enthält 125 Mikrogramm Latanoprost. Mehr als 90 % werden während der ersten Leberpassage metabolisiert. Eine intravenöse Infusion von 3 Mikrogramm/kg bei gesunden Probanden führte zu mittleren Plasmakonzentrationen, die 200-fach höher waren als während einer klinischen Behandlung, und verursachte 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 Herz-Kreislauf-System beobachtet werden konnten.

Die intravenöse Verabreichung von Latanoprost wurde bei Affen von einer vorübergehenden Verengung der Bronchien begleitet. Dagegen verursachte das 7-fache der empfohlenen Dosis von Latanoprost topisch an den Augen verabreicht keine Bronchokonstriktion bei Patienten mit mittelschwerem Bronchialasthma.

Eine Überdosierung von Glaukodoc sollte symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel und Miotika, Prostaglandin-Analoga

ATC-Code: S01EE01

Der Wirkstoff Latanoprost, ein Prostaglandin-F2 α -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 mindestens 24 Stunden an.

Studien bei Tieren und Menschen zeigten, dass der Hauptwirkmechanismus ein gesteigerter uveoskleraler Abfluss ist. Beim Menschen wurde eine gewisse Steigerung des Kammerwasserabflusses auch durch einen verminderten trabekulären Abflusswiderstand beschrieben.

Pivotal klinische Studien haben die Wirksamkeit von Glaukodoc als Monopräparat gezeigt. Zusätzlich wurden klinische Studien zur Kombinationstherapie durchgeführt. Diese beinhalten Studien, die zeigen, dass Latanoprost in Kombination mit beta-adrenergen Antagonisten (Timolol) wirksam ist. Kurzzeitstudien (1 bis 2 Wochen) deuten darauf hin, dass Latanoprost in Kombination mit adrenergen Agonisten (Dipivalyl-Epinephrin) oder oralen Carboanhydrasehemmern (Acetazolamid) additiv und mit cholinergen Agonisten (Pilocarpin) zumindest teilweise additiv wirkt.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Latanoprost die Kammerwasserproduktion nicht signifikant 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 Fluoreszenzangiographie 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 Fluoreszein-Austritt in den Hinterabschnitt von pseudophaken Augen.

In klinischen Dosierungen wurden keine signifikanten Wirkungen von Latanoprost auf das kardiovaskuläre oder respiratorische System beobachtet.

Pädiatrische Population

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 pädiatrischem 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 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 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.

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

⇒ Siehe Tabelle

Senkung des Augeninnendrucks (mmHg) in Woche 12 nach Therapiegruppe und Eingangsdiagnose				
	Latanoprost		Timolol	
	N=53		N=54	
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			
	PCG	Non-PCG	PCG	Non-PCG
	N=2		N=26	N=28
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)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Latanoprost (MG 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 Cornea absorbiert. Sämtliches ins Kammerwasser gelangende Latanoprost wird während der Hornhautpassage hydrolysiert und damit aktiviert.

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 Augenabschnitt, in der Bindehaut und im Gewebe der Augenlider verteilt. Nur sehr kleine Mengen erreichen den hinteren Augenabschnitt.

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.

Pädiatrische Population

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 2-fache 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 wurden an mehreren Tierspezies untersucht. Im Allgemeinen wird Latanoprost gut vertragen. Zwischen der klinisch am Auge verabreichten Dosis und systemischer Toxizität besteht ein Sicherheitsfaktor von mindestens 1.000. Hohe Latanoprost-Dosen, die etwa dem 100-Fachen der klinischen Dosierung pro kg Körpergewicht entsprechen, verursachten, intravenös an nicht anästhesierte 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 wurden bei Kaninchen und Affen 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 Iris 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 Mauslymphoma- und im Mausmikronukleustest. *In-vitro* wurden an humanen Lymphozyten Chromosomenaberrationen beobachtet. Ähnliche Wirkungen wurden mit Prostaglandin F₂ α , 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 sich bei Kaninchen bei Dosierungen von 5 Mikrogramm/kg/Tag und darüber embryoletale Effekte.

Die Dosis von 5 Mikrogramm/kg/Tag (etwa das 100-fache der klinischen Dosis) bewirkte eine sichtbare 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
Natriummonohydrogenphosphat, wasserfrei
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass beim Mischen von Thiomersal-haltigen Augentropfen mit Latanoprost eine Ausfällung stattfindet. Wenn solche Arzneimittel gemeinsam mit Glaukocod verwendet werden, sollten die Augentropfen im Abstand von mindestens 5 Minuten verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen der Tropfflasche: 4 Wochen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

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

Nach Öffnen der Tropfflasche nicht über 25 °C lagern und innerhalb von vier Wochen verwenden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Eine Tropfflasche Glaukocod enthält 2,5 ml Lösung, was etwa 80 Tropfen entspricht.

Packungsgrößen:

Packungen mit 1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml (Bündelpackung), 6 x 2,5 ml (Bündelpackung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmavision GmbH
Donaustraße 106
3400 Klosterneuburg
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-31642

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17.10.2012

10. STAND DER INFORMATION

05/2016

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.