

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Latanoprost + Timolol TRB 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 mg Timolol.

Ein Tropfen enthält etwa 1,5 Mikrogramm Latanoprost und 0,15 mg Timolol.

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 Augeninnendrucks (IOD) bei Offenwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension bei Patienten, bei denen topische Betablocker oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend wirksam sind.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

*Empfohlene Dosierung bei Erwachsenen (einschließlich älterer Patienten)*

Die empfohlene Therapie ist 1 Tropfen täglich in den Bindehautsack des erkrankten Auges.

Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis normal weitergeführt werden. Die Dosis von 1 Tropfen täglich in das erkrankte Auge sollte nicht überschritten werden.

##### Art der Anwendung

Kontaktlinsen sollten vor dem Eintropfen von Latanoprost + Timolol TRB 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.

Durch nasolakrimale Okklusion oder durch ein 2-minütiges Schließen des Augenlids wird die systemische Resorption verringert. Dies kann zu einer Abnahme systemischer Nebenwirkungen und zu einer Zunahme der lokalen Wirksamkeit führen.

## *Anwendung bei Kindern und Jugendlichen*

Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Latanoprost + Timolol TRB ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- reaktiven Atemwegserkrankungen einschließlich Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese, schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung.
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialem Block, atrioventrikulärem Block 2. oder 3. Grades ohne Herzschrittmacher, manifester Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock.
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

#### *Systemische Wirkungen*

Wie andere topisch applizierte Ophthalmika wird auch Latanoprost + Timolol TRB systemisch resorbiert. Wegen der beta-adrenergen Komponente Timolol können die gleichen kardiovaskulären, pulmonalen und sonstigen Nebenwirkungen auftreten wie bei systemischen beta-adrenergen Blockern. Nach einer topischen Anwendung am Auge ist die Häufigkeit systemischer Nebenwirkungen geringer als bei systemischer Gabe. Zur Verringerung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

#### *Herzerkrankungen*

Bei Patienten mit Herzerkrankungen (z. B. koronarer Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) und Hypotonie sollte die Therapie mit einem Betablocker kritisch hinterfragt und eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen erwogen werden. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist auf Symptome für eine Verschlechterung dieser Erkrankungen sowie auf Nebenwirkungen zu achten.

Wegen ihrer negativen Auswirkungen auf die Überleitungszeit sollten Betablocker bei Patienten mit einem Herzblock 1. Grades nur mit Vorsicht angewendet werden.

Über kardiale Reaktionen und seltene Todesfälle im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz wurde nach Gabe von Timolol berichtet.

#### *Gefäßerkrankungen*

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen (z. B. schwere Verlaufsformen einer Raynaud-Krankheit oder eines Raynaud-Syndroms) sollten nur mit Vorsicht behandelt werden.

#### *Erkrankungen der Atemwege*

Über Atembeschwerden einschließlich letal verlaufender Bronchospasmen bei Asthmatikern wurde nach Verabreichung von einigen ophthalmologischen Betablockern berichtet. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) sollte Latanoprost + Timolol TRB vorsichtig eingesetzt werden und nur dann, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

#### *Hypoglykämie/Diabetes*

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

Betablocker können auch Anzeichen einer Hyperthyreose maskieren.

### *Erkrankungen der Hornhaut*

Ophthalmologische Betablocker können Augentrockenheit verursachen. Patienten mit Erkrankungen der Hornhaut sollten mit Vorsicht behandelt werden.

### *Andere Betablocker*

Bei Patienten, die bereits systemisch mit Betablockern behandelt werden und zusätzlich Timolol erhalten, kann die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Betablockade potenziert werden. Die Reaktion dieser Patienten sollte engmaschig überwacht werden. Die Anwendung von zwei topischen Betablockern kann nicht empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.5).

### *Anaphylaktische Reaktionen*

Während einer Betablockertherapie können Patienten mit Atopie in der Anamnese oder mit schweren anaphylaktischen Reaktion auf unterschiedliche Allergene in der Anamnese auf eine wiederholte Exposition mit diesen Allergenen reaktiver reagieren und sprechen möglicherweise auf die üblichen Dosen Adrenalin zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen nicht an.

### *Choroidea-Ablösung*

Unter Anwendung von Kammerwassersuppressoren (z. B. Timolol, Acetazolamid) wurden Choroidea-Ablösungen nach filtrierenden Operationen beobachtet.

### *Chirurgische Anästhesie*

Ophthalmologische Betablocker können die systemischen beta-agonistischen Wirkungen von beispielsweise Adrenalin blockieren. Der Anästhesist sollte informiert werden, wenn der Patient Timolol erhält.

### *Begleitmedikation*

Timolol kann mit anderen Arzneimitteln interagieren, siehe auch 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 TRB bis zu 1 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

Irides beobachtet, d. h. bei grün-braunen, gelb-braunen oder blau-/grau-braunen Irides, 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 braunen Pigmentierung der Iris beobachtet, die Farbveränderung ist jedoch möglicherweise dauerhaft.

Nävi oder Epheliden (Sommersprossen) der Iris wurden durch die Behandlung nicht verändert. 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, neovaskulären oder chronischen Engwinkelglaukom, bei pseudophaken Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei Pigmentglaukom liegen keine dokumentierten Erfahrungen mit Latanoprost vor. Latanoprost hat keine oder nur geringe Wirkungen auf die Pupille. Dokumentierte Erfahrungen über den Einsatz von Latanoprost bei akuten Anfällen von Engwinkelglaukom fehlen jedoch. Latanoprost + Timolol TRB sollte daher in diesen Situationen bis zum Vorliegen weiterer Untersuchungsergebnisse nur mit Vorsicht angewendet werden.

Latanoprost 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.

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 TRB sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

#### *Gebrauch von Kontaktlinsen*

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

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Spezifische Arzneimittelinteraktionsstudien mit Latanoprost + Timolol TRB wurden nicht durchgeführt.

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.

Wenn eine ophthalmologische Betablocker-Lösung zusammen mit oralen Calciumkanalblockern, beta-adrenergen Blockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika oder Guanethidin gegeben wird, besteht die Möglichkeit eines additiven Effekts, der zu Hypotonie und/oder ausgeprägter Bradykardie führen kann.

**Unter einer kombinierten Behandlung mit CYP-2D6-Hemmern (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol wurde über eine potenzierte systemische Betablockade (mit z. B. vermindertem Herzschlag, Depression) berichtet.**

Die Wirkung auf den Augeninnendruck bzw. die bekannte Wirkung einer systemischen Betablockade kann sich verstärken, wenn Latanoprost + Timolol TRB Patienten verabreicht wird, die bereits einen oralen beta-adrenergen Blocker erhalten. Die Anwendung von zwei oder mehr ophthalmologischen Betablockern wird nicht empfohlen.

Mydriasis wurde fallweise berichtet, die aus der gleichzeitigen Anwendung eines ophthalmologischen Betablockers zusammen mit Adrenalin (Epinephrin) resultierte. Eine hypertensive Reaktion auf ein plötzliches Absetzen von Clonidin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Betablockern potenziert werden.

Betablocker 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**

##### *Fertilität*

Weder Latanoprost noch Timolol zeigten in tierexperimentellen Studien Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität.

##### *Schwangerschaft*

Latanoprost:

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Latanoprost bei schwangeren Frauen vor. Studien an Tieren haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Timolol:

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Timolol bei schwangeren Frauen vor. Timolol sollte während der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Indikation angewendet werden. Zur Verringerung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Bei oraler Einnahme von Betablockern haben epidemiologische Studien keine Missbildungen, jedoch das Risiko einer intrauterinen Wachstumsverzögerung gezeigt. Wenn Betablocker bis zur Geburt gegeben wurden, wurden bei den Neugeborenen darüber hinaus Symptome einer Betablockade (wie z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atemstörungen und Hypoglykämie) beobachtet. Wenn Latanoprost + Timolol TRB bis zur Geburt gegeben wird, sollte das Neugeborene während der ersten Lebensstage sorgfältig überwacht werden.

Folglich darf Latanoprost + Timolol TRB in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3).

##### *Stillzeit*

Betablocker gehen in die Muttermilch über. Bei den therapeutischen Dosen von Timolol in Augentropfen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass in der Muttermilch ausreichende Spiegel zur Erzeugung klinischer Symptome einer Betablockade beim Kind auftreten. Zur Verringerung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Latanoprost und dessen Metaboliten können in die Muttermilch übergehen. Daher darf Latanoprost + Timolol TRB bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

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

Die Instillation von Augentropfen kann zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung der Sicht führen. Bis diese vorüber ist, dürfen Patienten nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die meisten Nebenwirkungen von Latanoprost betreffen das okuläre System.

Daten aus der Verlängerungsphase von Studien mit Latanoprost + Timolol TRB zeigen, dass 16 bis 20 % der Patienten eine verstärkte Pigmentierung der Iris entwickelten, die von dauerhafter Natur sein kann. 33 % der Patienten in einer 5-jährigen offenen Studie zur Sicherheit von Latanoprost entwickelten eine verstärkte Pigmentierung der Iris (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Nebenwirkungen am okulären System sind meistens vorübergehend und treten bei Verabreichung der Dosis auf.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen von Timolol sind systemischer Art, einschließlich Bradykardie, Arrhythmie, kongestiver Herzinsuffizienz, Bronchospasmus und allergischen Reaktionen.

Wie auch andere topisch applizierte Ophthalmika wird Timolol in die systemische Zirkulation resorbiert. Das kann zu ähnlichen unerwünschten Wirkungen wie bei systemischen Betablockern führen. Nach Anwendung topischer Ophthalmika ist die Häufigkeit systemischer Nebenwirkungen jedoch niedriger als bei systemischer Gabe. Die aufgeführten Nebenwirkungen schließen die in der Klasse der ophthalmologischen Betablocker gesehenen Nebenwirkungen ein.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien in Zusammenhang mit Latanoprost + Timolol TRB sind im Folgenden aufgeführt.

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)

#### ***Erkrankungen des Nervensystems***

Gelegentlich: Kopfschmerzen

#### ***Augenerkrankungen***

Sehr häufig: verstärkte Pigmentierung der Iris

Häufig: Irritationen des Auges (einschließlich Stechen, Brennen und Jucken), Augenschmerzen

Gelegentlich: Hyperämie des Auges, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion, Blepharitis, korneale Störungen

#### ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes***

Gelegentlich: Hautausschlag, Juckreiz

Weitere Nebenwirkungen in Zusammenhang mit den einzelnen Wirkstoffen von Latanoprost + Timolol TRB wurden entweder in klinischen Studien, Spontanmeldungen oder der vorhandenen Literatur berichtet.

#### ***Für Latanoprost:***

#### ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen***

Keratitis herpetica

#### ***Erkrankungen des Nervensystems***

Schwindel

#### ***Augenerkrankungen***

Veränderungen an Wimpern und Flaumhaaren (länger, dicker, stärker pigmentiert sowie erhöhte 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, falsch ausgewachsene Wimpern, die manchmal zu Augenreizungen führen, Iriszyste, Photophobie, Vertiefung der Augenlidfalte infolge von Veränderungen im Periorbitalbereich und am Augenlid

### ***Herzerkrankungen***

Verschlechterung einer bestehenden Angina pectoris, Palpitationen

### ***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums***

Asthma, Verstärkung von bestehendem Asthma, Atemnot

### ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes***

Dunklerfärbung der Lidhaut

### ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen***

Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen

### ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort***

Brustkorbschmerzen

### ***Für Timolol:***

### ***Erkrankungen des Immunsystems***

Systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, lokalisierter und generalisierter Hautausschlag, Pruritus, anaphylaktische Reaktionen

### ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen***

Hypoglykämie

### ***Psychiatrische Erkrankungen***

Schlaflosigkeit, Depressionen, Alpträume, Gedächtnisverlust

### ***Erkrankungen des Nervensystems***

Synkope, zerebrovaskuläre Zwischenfälle, zerebrale Ischämie, vermehrte Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, Schwindel, Parästhesien und Kopfschmerzen

### ***Augenerkrankungen***

Anzeichen und Symptome von okulärer Irritation (z.B. Brennen, Stechen, Jucken, Tränen, Rötung), Blepharitis, Keratitis, Sehstörungen und Ablösung der Choroidea nach einer filtrierenden Operation (siehe Abschnitt 4.4), reduzierte Empfindlichkeit der Hornhaut, trockene Augen, Erosion der Hornhaut, Ptosis, Diplopie

### ***Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths***

Tinnitus

### ***Herzerkrankungen***

Bradykardie, Schmerzen im Brustbereich, Palpitationen, Ödeme, Arrhythmien, kongestive Herzinsuffizienz, atrioventrikulärer Block, Herzstillstand, Herzinsuffizienz

### ***Gefäßerkrankungen***

Hypotonie, Raynaud-Syndrom, kalte Hände und Füße

*Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:*

Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit vorbestehendem bronchospastischen Leiden), Dyspnoe, Husten

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Dysgeusie, Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Erbrechen

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Alopezie, psoriasisartiger Ausschlag oder Verschlechterung von Psoriasis, Hautausschlag

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Myalgie

*Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Asthenie/Müdigkeit

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**

Daten zur Überdosierung von Latanoprost + Timolol TRB 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 nach Überdosierung von Latanoprost bekannt.

Falls Latanoprost unbeabsichtigterweise verschluckt wurde, könnte folgende Information von Nutzen sein: Behandlung: Magenspülung, falls erforderlich. Symptomatische Behandlung. Latanoprost wird weitestgehend während der ersten Leberpassage metabolisiert. Eine intravenöse Infusion von 3 Mikrogramm/kg bei gesunden Probanden verursachte keine Symptome. Eine Dosis von 5,5 bis 10 Mikrogramm/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:

Ophthalmika; Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten; Timolol, Kombinationen

ATC-Code: S01ED51

#### *Wirkmechanismus*

Latanoprost + Timolol TRB 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-F2alpha-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 hat keinen signifikanten Effekt auf die Kammerwasserproduktion, die Blut-Kammerwasser-Schranke oder die intraokuläre Blutzirkulation. 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 das hintere Segment von pseudophaken Augen.

Timolol ist ein beta-1- und beta-2-adrenerger (nichtselektiver) Rezeptorenblocker ohne signifikante sympathomimetische, direkt myokardial dämpfende 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  $\beta$ -adrenerge Stimulation. Timolol beeinflusst die Permeabilität der Blut-Kammerwasser-Schranke nicht signifikant. Bei Kaninchen hatte Timolol nach chronischer Behandlung keine Wirkung auf die Durchblutung des Auges.

#### **Pharmakodynamische Wirkungen**

##### *Klinische Wirkung:*

In Studien zur Dosisfindung bewirkte die Kombination 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 der Kombination bei Patienten mit einem IOD von mindestens 25 mmHg oder mehr mit der Wirkung von Latanoprost und Timolol jeweils als Monotherapie verglichen. Nach einer 2- bis 4-wöchigen Einstiegsphase mit Timolol (mittlere Senkung des IOD ab Einstellung von 5mmHg) wurden nach 6 Monaten Behandlung weitere Senkungen des mittleren täglichen IOD von 3,1 mmHg bei der Kombination, 2,0 mmHg bei Latanoprost und 0,6 mmHg bei Timolol (zweimal täglich) beobachtet. Bei Fortsetzung der Behandlung nach Entblindung war nach 6 weiteren Monaten die drucksenkende Wirkung der Kombination immer noch anhaltend.

Vorhandene Daten weisen darauf hin, dass eine Anwendung am Abend den Augeninnendruck effektiver senkt als eine Anwendung am Morgen. Dennoch sollte bei der Entscheidung, ob eine morgendliche oder abendliche Anwendung empfohlen wird, der persönliche Lebensstil des Patienten und seine voraussichtliche Compliance mit einbezogen werden.

Es sollte beachtet werden, dass Studiendaten zufolge bei nicht ausreichender Wirksamkeit der Fixkombination eine Einzelanwendung von Timolol zweimal täglich und Latanoprost einmal täglich dennoch wirksam sein kann.

Die Wirkung von Latanoprost + Timolol TRB tritt innerhalb 1 Stunde ein, und die maximale Wirkung ist nach 6 bis 8 Stunden erreicht. Bei wiederholter Anwendung wird eine adäquate Augeninnendrucksenkung während 24 Stunden nach Applikation aufrechterhalten.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### *Latanoprost*

Latanoprost ist eine Isopropylester-Prodrug, die pharmakologisch an sich inaktiv ist. Nach Hydrolyse zur Säure in der Kornea wird Latanoprost biologisch aktiv. Die Vorstufe wird gut durch die Kornea 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 (ca. 15 – 30 ng/ml) etwa 2 Stunden nach topischer Anwendung von Latanoprost allein 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 Plasmaclearance 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 1 Stunde erreicht. Die Dosis wird teilweise systemisch resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration von 1 ng/ml wird 10 bis 20 Minuten nach topischer Applikation eines Tropfens pro Auge einmal täglich (300 Mikrogramm/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 TRB*

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Das okuläre und das systemische Sicherheitsprofil der beiden Wirkstoffe sind gut dokumentiert. Am Kaninchen wurden nach topischer Anwendung sowohl der fixen Kombination als auch von gleichzeitig verabreichten Latanoprost- und Timolol-Augentropfen weder okuläre noch systemische Nebenwirkungen beobachtet.

Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und Karzinogenität mit jeder der Komponenten zeigten keine besonderen Gefahren für den Menschen. Latanoprost hatte keine Auswirkungen auf die

Wundheilung der Kornea am Kaninchenauge; Timolol hingegen hemmte diesen Prozess, wenn es mehr als einmal täglich am Kaninchen- und Affenauge appliziert wurde.

Latanoprost zeigte bei Ratten keinerlei Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität und kein teratogenes Potenzial bei Ratten und Kaninchen. Embryotoxizitätsstudien an Ratten ergaben keine embryotoxischen Wirkungen von Latanoprost nach Dosierungen bis zu 250 Mikrogramm/kg/Tag intravenös verabreicht. Dagegen zeigten sich am Kaninchen bei Dosierungen von 5 Mikrogramm/kg/Tag (etwa dem 100-Fachen der therapeutischen Dosis) und darüber embryotoxische Effekte, die durch ein vermehrtes Auftreten von späten Resorptionen und Aborten sowie durch verminderte Geburtsgewichte gekennzeichnet waren.

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-Monohydrat  
wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Nach Öffnen der Flasche: 4 Wochen

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

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

Nach Öffnen der Flasche: Nicht über 25 °C lagern und innerhalb von 4 Wochen verwenden.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Tropfflasche (5 ml) aus Polyethylen, Schraubkappe, Sicherheitsring

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

#### Packungsgrößen

Packungen mit 1× 2,5 ml, 3×2,5 ml (Bündelpackung) oder 6×2,5 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**

1-31645

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Oktober 2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

12/2014

## **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.