



Latanoprost HEXAL® comp

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Latanoprost HEXAL® comp 0,05 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen

Wirkstoffe: Latanoprost und Timolol

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 50 Mikrogramm Latanoprost und 6,8 mg Timololmaleat, entsprechend 5 mg Timolol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Benzalkoniumchlorid 0,20 mg/ml ist als Konservierungsmittel enthalten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen

Farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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.

Art der Anwendung

Die systemische Resorption wird reduziert, wenn eine nasolakrimale Okklusion durchgeführt wird oder die Augenlider für zwei Minuten geschlossen werden. Dies kann zu einer Reduktion von systemischen Nebenwirkungen und zu einer Verstärkung der lokalen Wirkung beitragen. Dies sollte sofort nach jedem Eintropfen durchgeführt werden.

Kontaktlinsen sollten vor dem Eintropfen der Augentropfen herausgenommen und können nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht. Daher wird Latanoprost HEXAL comp bei dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Latanoprost HEXAL comp ist kontraindiziert bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Reaktiven Atemwegserkrankungen wie Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese, schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sinoatrialem Block, atrioventrikulärem Block zweiten oder dritten Grades ohne Schrittmacherkontrolle, offensichtlicher Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systemische Wirkungen

Wie andere topisch angewendete ophthalmische Wirkstoffe werden auch Latanoprost und Timolol systemisch resorbiert. Aufgrund des beta-adrenergen Bestandteils Timolol können dieselben Arten von kardiovaskulären, pulmonalen und anderen Nebenwirkungen auftreten wie bei systemischen Betablockern. Die Inzidenz von systemischen Nebenwirkungen ist bei ophthalmischer Anwendung geringer als bei systemischer Anwendung. Um die systemische Resorption zu reduzieren, siehe Abschnitt 4.2.

Herzkrankungen

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) und Hypotonie soll die Therapie mit Betablockern kritisch beurteilt und eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Patienten mit Herzkrankungen sind auf Zeichen von Verschlechterung der Erkrankung und auf Nebenwirkungen zu überwachen.

Aufgrund ihres negativen Effekts auf die Überleitungszeit dürfen Betablocker nur mit Vorsicht an Patienten mit AV-Block ersten Grades verabreicht werden.

Über Herzbeschwerden und seltenen Todesfällen im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz wurde nach Verabreichung von Timolol berichtet.

Gefäßkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen (z. B. schwere Formen der Raynaud-Erkrankung oder des Raynaud-Syndroms) sollen mit Vorsicht behandelt werden.

Atemwegserkrankungen

Es wurde über Fälle respiratorischer Reaktionen, darunter Todesfälle infolge von Bronchospasmus bei Asthmapatienten nach Anwendung von manchen ophthalmischen Betablockern berichtet.

Latanoprost HEXAL comp ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit leichter/mittlerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und nur dann, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Hypoglykämie/Diabetes

Betablocker sind mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die spontane Hypoglykämie entwickeln oder bei Patienten mit labilem Diabetes, da Betablocker die Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können.

Betablocker können auch die Anzeichen einer Hyperthyreoidose maskieren.

Anaphylaktische Reaktionen

Während der Anwendung von Betablockern können Patienten mit Atopie oder einer schweren anaphylaktischen Reaktion auf verschiedene Allergene in der Anamnese stärker auf wiederholte Belastungen mit solchen Allergenen reagieren und auf die übliche Dosis von Adrenalin zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen nicht ansprechen.

Begleitmedikation

Timolol kann mit anderen Arzneimitteln interagieren, siehe Abschnitt 4.5.

Die Anwendung von zwei lokalen Betablockern oder zwei lokalen Prostaglandinen wird nicht empfohlen.

Andere Betablocker

Der Effekt auf den intraokulären Druck oder die bekannten Effekte einer systemischen Betablockade können potenziert werden, wenn Timolol an Patienten gegeben wird, die bereits eine Therapie mit systemischen Betablockern erhalten. Die Reaktionen dieser Patienten sollen engmaschig überwacht werden. Die Anwendung von zwei topischen beta-blockierenden Wirkstoffen oder zwei lokalen Prostaglandinen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anästhesie im Rahmen von Operation

Ophthalmische Betablocker können die Effekte von systemischen Beta-Agonisten hemmen, z. B. von Adrenalin. Der Anästhesist ist zu informieren, wenn der Patient Timolol erhält.

Wirkungen am Auge

Latanoprost kann durch Zunahme des braunen Pigmentanteils der Iris die Augenfarbe langsam verändern. Bei 16 %



Latanoprost HEXAL® comp

bis 20 % aller Patienten, die mit Latanoprost/Timolol 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 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 zwei 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. Naevi 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 Glaukom, beim neovaskulären, beim chronischen Engwinkel- oder beim angeborenen Glaukom, bei pseudophaken Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei Pigmentglaukom liegen keine Erfahrungen mit Latanoprost/Timolol vor.

Latanoprost/Timolol hat keine oder nur geringe Wirkungen auf die Pupille. Erfahrungen über den Einsatz von Latanoprost/Timolol beim akuten Winkelblockglaukom fehlen jedoch. Latanoprost HEXAL comp sollte daher in diesen Situationen bis zum Vorliegen weiterer Untersuchungsergebnisse nur mit Vorsicht angewendet werden.

Latanoprost HEXAL comp 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 Hinterkapsel oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Makulaödeme beobachtet. Latanoprost HEXAL comp sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Aderhautabhebung

Unter Anwendung von Kammerwassersuppressoren (z. B. Timolol, Acetazolamid) wurden Aderhautabhebungen (choroidale Ablösungen) nach Filtrationseingriffen beobachtet.

Erkrankungen der Hornhaut

Ophthalmische Betablocker können Trockenheit der Augen verursachen. Patienten mit Erkrankungen der Hornhaut sollen mit Vorsicht behandelt werden.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Latanoprost HEXAL comp kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Latanoprost HEXAL comp als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Anwendung von Kontaktlinsen

Latanoprost HEXAL comp 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 Latanoprost HEXAL comp sorgfältig überwacht werden. Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen ist zu vermeiden. Benzalkoniumchlorid kann zur Verfärbung weicher Kontaktlinsen führen. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung der Augentropfen zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Wechselwirkungsstudien mit Latanoprost/Timolol 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.

Die Wirkung auf den Augeninnendruck bzw. die bekannte Wirkung einer systemischen Betablockade kann sich verstärken, wenn Latanoprost HEXAL comp Patienten verabreicht wird, die bereits einen oralen Betablocker erhalten; die Anwendung von zwei oder mehreren topischen beta-adrenergen blockierenden Substanzen wird nicht empfohlen.

Verstärkte systemische Betablockade (z. B. erniedrigte Herzfrequenz, Depression) wurde bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

Gelegentlich wurden Fälle von Mydriasis berichtet, die durch eine gleichzeitige Anwendung von ophthalmischen Betablockern und Adrenalin (Epinephrin) ausgelöst wurden.

Es gibt ein Potenzial für additive Effekte, das zu Hypotonie und/oder deutlicher Bradykardie führen kann, wenn ophthalmische Betablocker zusammen mit oralen Calciumkanalblockern, beta-adrenergen blockierenden Substanzen, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika oder Guanethidin angewendet werden.

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
In Tierstudien wurden weder bei Latanoprost noch bei Timolol Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

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 gibt keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Timolol bei schwangeren Frauen. Timolol soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer es ist unbedingt notwendig.

Zur Reduzierung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Epidemiologische Studien zeigten keine Missbildungen, jedoch ein Risiko für ein retardiertes intrauterines Wachstum unter Therapie mit oralen Betablockern.

Außerdem wurden Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atembeschwerden und Hypoglykämie) bei Neugeborenen beobachtet, wenn Betablocker bis zur Entbindung angewendet wurden. Wenn Latanoprost HEXAL comp bis zur Entbindung angewendet wird, soll das Neugeborene während der ersten Lebensstage engmaschig überwacht werden.

Folglich sollte Latanoprost HEXAL comp in der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Betablocker gehen in die Muttermilch über. Bei therapeutischen Dosen von Timolol in Augentropfen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass ausreichende Mengen in der Muttermilch zu finden sind, um klinische Symptome einer Betablockade beim Säugling auszulösen. Zur Reduzierung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Latanoprost und dessen Metaboliten können in die Muttermilch übergehen.

Daher sollte Latanoprost HEXAL comp bei stillenden Frauen nicht angewendet werden oder stillende Frauen sollten abstillen.

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

Die Instillation von Augentropfen kann zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung des Sehens 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 Auge. Daten aus der Verlängerungsphase von Studien mit Latanoprost/Timolol zeigen, dass 16 % bis 20 % der Patienten eine verstärkte Pigmentierung der Iris entwickelten, die von dauerhafter Natur sein kann. 33 % der Patienten in einer fünfjährigen offenen Sicherheitsstudie mit Latanoprost entwickelten eine verstärkte Pigmentierung der Iris (siehe Abschnitt 4.4). Andere Nebenwirkungen am Auge sind meistens vorübergehend und treten bei Verabreichung

der Dosis auf. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen von Timolol sind systemischer Art, einschließlich Bradykardie, Arrhythmie, Stauungsinsuffizienz, Bronchospasmus und allergische Reaktionen.

Wie andere topisch angewendete ophthalmische Arzneimittel wird Timolol systemisch in den Kreislauf resorbiert. Dies kann ähnliche Nebenwirkungen verursachen, wie sie bei systemischen Betablockern beobachtet werden. Die Inzidenz von systemischen Nebenwirkungen nach topischer Anwendung ist niedriger als nach systemischer Anwendung. Die gelisteten Nebenwirkungen schließen auch jene ein, die innerhalb der Klasse der ophthalmischen Betablocker gesehen werden.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien in Zusammenhang mit der Kombination aus Latanoprost und Timolol sind im Folgenden aufgeführt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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, Hornhauterkrankungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag, Juckreiz

Weitere Nebenwirkungen in Zusammenhang mit den einzelnen Wirkstoffen der Kombination von Latanoprost und Timolol 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 Hinterkapsel oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Makulaödeme), trockene Augen, Keratitis, Hornhautödeme und -erosionen, falsch ausgewachsene Wimpern, die manchmal zu Augenreizungen führen, Iriszyste, Photophobie, Veränderungen des Periorbitalbereichs und des Lides, die zu einer Vertiefung des Oberlidulcus führen.

Herzkrankungen

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

Brustschmerzen

Für Timolol

Erkrankungen des Immunsystems

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Schlaflosigkeit, Depressionen, Alpträume, Gedächtnisverlust

Erkrankungen des Nervensystems

Synkope, Schlaganfall, zerebrale Ischämie, Verschlechterung der Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, Schwindel, Parästhesien, Kopfschmerzen

Augenerkrankungen

Anzeichen und Symptome von Irritationen des Auges (z. B. Brennen, Stechen, Jucken, Tränenfluss, Rötung), Blepharitis, Keratitis, verschwommenes Sehen und choroidale Ablösung nach Filtrationsoperation (siehe Abschnitt 4.4), verminderte Sensitivität der Kornea, trockene Augen, Hornhauterosion, Ptosis, Diplopie



Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Tinnitus

Herzerkrankungen

Bradykardie, Brustschmerzen, Palpitationen, Ödeme, Arrhythmien, dekompensierte Herzinsuffizienz, AV-Block, Herzstillstand, Herzinsuffizienz

Gefäßerkrankungen

Hypotonie, Raynaud-Phänomen, kalte Hände und Füße

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-
raums und Mediastinums

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Dysgeusie, Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-
zellgewebes

Alopezie, psoriasisartiger Ausschlag oder Verschlechterung von Psoriasis, Hautausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und
Knochenerkrankungen

Myalgie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und
der Brustdrüse

Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido

Allgemeine Erkrankungen und Beschwer-
den am Verabreichungsort

Asthenie/Müdigkeit

Sehr selten wurden Fälle von Hornhautkalzifizierungen unter der Therapie mit phosphathaltigen Augentropfen bei Patienten mit ausgeprägten Hornhautdefekten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun-
gen

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

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 okulären oder systemischen Nebenwirkungen nach Überdosierung von Latanoprost bekannt.

Falls Latanoprost unbeabsichtigterweise verschluckt wurde, könnte folgende Information von Nutzen sein: Behandlung: Magenspülung, falls erforderlich. Symptomatische Behandlung. Eine Flasche enthält 125 Mikrogramm Latanoprost. 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. 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 Anwendung von Latanoprost wurde bei Affen von einer vorübergehenden Verengung der Bronchien begleitet. Dagegen verursachte das 7-Fache der klinischen Dosis von Latanoprost/Timolol topisch an den Augen angewendet keine Bronchokonstriktion bei Patienten mit mäßigem Bronchialasthma.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel und Miotika; Betablocker – Timolol, Kombinationen

ATC-Code: S01E D51

Wirkungsweise

Latanoprost HEXAL comp enthält die beiden Wirkstoffe Latanoprost und Timololmaleat. Diese beiden Substanzen senken den Augeninnendruck (IOD) über unterschiedliche Wirkmechanismen. Die Kombination beider Substanzen bewirkt eine stärkere Augeninnendrucksenkung 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 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 Fluoreszinaustritt in das hintere Segment von pseudophaken Augen.

Timolol ist ein beta-1- und beta-2-adrenerger (nichtselektiver) 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 β-adrenerge Stimulation. Timolol beeinflusst die Permeabilität der Blut-Kammerwasser-Schranke für Plasmaproteine 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 von Latanoprost und 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 sechs Monate wurde die augeninnendrucksenkende Wirkung der Kombination von Latanoprost und Timolol bei Patienten mit einem IOD von mindestens 25 mmHg oder mehr mit der Wirkung von Latanoprost und Timolol jeweils als Monotherapie verglichen. Nach einer zwei- bis vierwöchigen Einstiegsphase mit Timolol (mittlere Senkung des IOD ab Einstellung von 5 mmHg) wurden nach sechs Monaten Behandlung weitere Senkungen des mittleren täglichen IOD von 3,1 mmHg bei der Kombination von Latanoprost und



Latanoprost HEXAL® comp

Timolol, 2,0 mmHg bei Latanoprost und 0,6 mmHg bei Timolol (2 × täglich) beobachtet. Bei Fortsetzung der Behandlung nach Entblindung war nach sechs weiteren Monaten die drucksenkende Wirkung der Kombination von Latanoprost und Timolol 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 Studien- daten zufolge bei nicht ausreichender Wirksamkeit der Fixkombination eine Einzelanwendung von Timolol einmal täglich und Latanoprost einmal täglich dennoch wirksam sein kann.

Die Wirkung der Kombination von Latanoprost und Timolol tritt innerhalb einer Stunde ein, und die maximale Wirkung ist nach sechs bis acht Stunden erreicht. Bei wiederholter Anwendung wird eine adäquate Augeninnendrucksenkung während 24 Stunden nach Applikation aufrechterhalten.

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 etwa zwei 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 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 Anwendung 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 von Augentropfen nach etwa einer 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 etwa sechs Stunden. Timolol wird hauptsächlich in der Leber abgebaut. Die Metaboliten werden zusammen mit unverändertem Timolol im Urin ausgeschieden.

Kombination von Latanoprost und Timolol

Es wurden keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Latanoprost und Timolol beobachtet. Im Vergleich zur Monotherapie besteht ein bis vier Stunden nach Verabreichung der Kombination von Latanoprost und 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, hemmte diesen Prozess, wenn es mehr als einmal täglich am Kaninchen- und Affenauge appliziert wurde.

Latanoprost

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 Dosen bis zu 250 Mikrogramm/kg/Tag intravenös verabreicht. Dagegen zeigten sich am Kaninchen bei Dosen 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.

Timolol

Timolol zeigte bei Ratten keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität und kein teratogenes Potenzial bei Mäusen, Ratten und Kaninchen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass beim Mischen von Thiomersal-haltigen Augentropfen mit Latanoprost/Timolol Ausfällungen entstehen. Wenn solche Arzneimittel gemeinsam mit Latanoprost HEXAL comp angewendet werden, sollten die Augentropfen im Abstand von mindestens zehn Minuten angewendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Nach Öffnen des Behältnisses: 28 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnetes Produkt:
Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Anbruch:

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

LDPE-Flasche (transparent; 5 ml) mit LDPE-Tropfeinsatz (transparent) und HDPE-Schutzkappe (weiß).

Eine Flasche enthält 2,5 ml Lösung.

Packungsgrößen
2,5 ml, 3 x 2,5 ml und 6 x 2,5 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.



Latanoprost HEXAL® comp

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

85989.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

08. März 2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig