

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. Bezeichnung des Arzneimittels

LatanoTim-Vision 50 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Lösung enthält 50 Mikrogramm Latanoprost und 6,8 mg Timololmaleat, entsprechend 5,0 mg Timolol.

Ein Tropfen enthält ca. 1,25 Mikrogramm Latanoprost und 0,17 mg Timololmaleat, entsprechend 0,13 mg Timolol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Benzalkoniumchlorid 200 Mikrogramm/ml und Phosphate 6,31 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen, Lösung

Die Lösung ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

pH 5,5 – 6,5

Osmolalität 270 - 330 mOsmol/kg

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) beim Offenwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension bei Patienten, bei denen als Augentropfen angewendete Betablocker oder Prostaglandinanaloga nicht ausreichend wirksam sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung bei Erwachsenen (einschließlich älterer Patienten)

Die empfohlene Therapie ist ein Tropfen täglich in das (die) betroffene(n) Auge(n).

Falls eine Dosis vergessen wurde, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis normal weitergeführt werden. Die Dosis von einem Tropfen täglich in das (die) betroffene(n) Auge(n) sollte nicht überschritten werden.

Art der Anwendung

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

Bei einer Therapie mit verschiedenen topischen Ophthalmika sollten diese jeweils im Abstand von mindestens fünf Minuten angewendet werden.

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.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

4.3 Gegenanzeigen

Latanoprost/Timolol ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Reaktiven Atemwegserkrankungen wie Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese, schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung
- Sinus Bradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, Sino-atrialer Block, atrioventrikulärer Block zweiten oder dritten Grades ohne Schrittmacherkontrolle; offensichtliche Herzinsuffizienz, cardiogener 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 jeder andere topisch angewendete ophthalmische Wirkstoff, wird auch Latanoprost/Timolol systemisch resorbiert.

Aufgrund des beta-adrenergen Bestandteils, Timolol, können dieselben Arten von kardiovaskulären, pulmonalen und anderen Nebenwirkungen auftreten wie bei systemisch angewendeten beta-adrenergen Wirkstoffen. Die Inzidenz von systemischen Nebenwirkungen ist bei ophthalmischer Anwendung geringer als bei systemischer Anwendung. Um die systemische Resorption zu reduzieren, siehe Abschnitt 4.2.

Herzerkrankungen

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

Aufgrund ihres negativen Effekts auf die Überleitungszeit dürfen Beta-Blocker nur mit Vorsicht an Patienten mit AV-Block ersten Grades 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 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 Beta-Blockern berichtet.

Latanoprost/Timolol 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

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

Betablocker können auch die Anzeichen von Hyperthyreoidose maskieren.

Erkrankungen der Hornhaut

Ophthalmische Beta-Blocker können Trockenheit der Augen verursachen. Patienten mit Erkrankungen der Hornhaut sollen mit Vorsicht behandelt werden.

Andere Beta-Blocker

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

Anaphylaktische Reaktionen

Während der Anwendung von Beta-Blockern 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 üblichen Dosen von Adrenalin zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen nicht ansprechen.

Aderhautabhebung

Fälle von Aderhautabhebung wurden bei Anwendung von wässriger Supprimierungstherapie (z.B. Timolol, Acetazolamid) nach Filtrationsverfahren berichtet.

Anästhesie im Rahmen von Operation

Ophthalmische Beta-Blocker können die Effekte von systemischen Beta-Agonisten hemmen, z.B. von Adrenalin. Der Anästhesist ist zu informieren, 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, Prostaglandinanaloga oder Prostaglandinderivaten 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 bis zu einem Jahr behandelt wurden, war ähnlich zu der Erfahrung mit Latanoprost Augentropfen eine verstärkte Iripigmentierung zu sehen (belegt durch Fotografien).

Dieser Effekt wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbigen Irides beobachtet, d.h. bei grün-braunen, gelbbraunen 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 Iripigmentierung über eine Behandlungsdauer von 2 Jahren hinweg bei klinischen Prüfungen mit Latanoprost nur selten beobachtet.

Die Veränderung der Irisfarbe erfolgt langsam und wird möglicherweise über mehrere Monate bis Jahre nicht wahrgenommen. Sie wird weder von anderen Symptomen noch von pathologischen Veränderungen begleitet.

Nach Absetzen der Behandlung wurde keine weitere Zunahme der Pigmentierung beobachtet, die Farbveränderung der Iris 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.

In Verbindung mit der Anwendung von Latanoprost wurde über eine Dunklerfärbung der Lidhaut berichtet, die reversibel sein kann.

Latanoprost kann zu allmählichen Veränderungen von Wimpern und Flaumhaaren des behandelten Auges führen: Wimpern und Flaumhaare können länger und dicker werden und ihre Pigmentierung und Anzahl kann sich erhöhen. Außerdem kann es zu fehlgerichtetem Wachstum der Wimpern kommen. Veränderungen der Wimpern sind nach einem Absetzen der Behandlung reversibel.

Beim entzündlich bedingten Glaukom, beim neovaskulären oder beim chronischen Engwinkelglaukom, bei pseudophaken Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei Pigmentglaukom liegen keine Erfahrungen mit Latanoprost vor.

Latanoprost hat keine oder nur geringe Wirkungen auf die Pupille. Erfahrungen über den Einsatz von Latanoprost beim akuten Winkelblockglaukom fehlen jedoch.

Latanoprost/Timolol 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 Prostaglandinanaloga 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/Timolol sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Die Anwendung von LatanoTim-Vision 50 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung kann zu positiven Ergebnissen bei Dopingkontrollen führen.

Gebrauch von Kontaktlinsen:

LatanoTim-Vision enthält Benzalkoniumchlorid (200 Mikrogramm/ml), das von weichen Kontaktlinsen absorbiert werden kann und somit zur Verfärbung weicher Kontaktlinsen führt. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Benzalkoniumchlorid kann Irritationen am Auge und trockene Augen hervorrufen sowie den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinflussen. LatanoTim-Vision sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit eingeschränkter Hornhautfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Zusätzlich sollten diese Patienten bei längerer Anwendung überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Es liegen Berichte über paradoxe Erhöhungen des Augeninnendrucks nach gleichzeitiger Anwendung am Auge von zwei Prostaglandinanaloga vor. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehr Prostaglandinen, Prostaglandinanaloga oder Prostaglandinderivaten nicht empfohlen.

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

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

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

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

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

Schwangerschaft

Latanoprost:

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

Timolol:

Es gibt keine aussagekräftigen Daten für die Anwendung von Timolol bei Schwangeren. Timolol soll nicht während der Schwangerschaft 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 Beta-Blockern. Außerdem wurden Anzeichen und Symptome einer Beta-Blockade (z.B. Bradykardie, Hypotonie, Atembeschwerden und Hypoglykämie) bei Neugeborenen beobachtet, wenn Beta-Blocker bis zur Entbindung angewendet wurden. Wenn Timolol bis zur Entbindung angewendet wird, soll das Neugeborene während der ersten Lebensstage engmaschig überwacht werden.

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

Stillzeit

Beta-Blocker gehen in die Muttermilch über. Bei therapeutischen Dosen von Timolol ist es jedoch unwahrscheinlich, dass ausreichende Mengen in der Muttermilch zu finden sind, um klinische Symptome einer Beta-Blockade beim Säugling auszulösen. Um die systemische Resorption zu verringern siehe Abschnitt 4.2.

Latanoprost und dessen Metaboliten können in die Muttermilch übergehen.

Daher darf Latanoprost/Timolol bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

Fertilität

In Tierstudien wurden weder bei Latanoprost noch bei Timolol Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt.

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 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 Verträglichkeitsstudie mit Latanoprost entwickelten eine verstärkte Pigmentierung der Iris (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Nebenwirkungen am Auge sind meistens vorübergehend und treten bei Anwendung der Dosis auf. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen von Timolol sind systemischer Art, einschließlich Bradykardie, Arrhythmie, Stauungsinsuffizienz, Bronchospasmus und allergischen Reaktionen.

Wie andere topisch angewendete ophthalmische Arzneimittel, wird Timolol systemisch in den Kreislauf resorbiert. Dies kann ähnliche Nebenwirkungen verursachen, wie sie bei systemischen Beta-Blockern 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 Beta-Blocker gesehen werden.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien in Zusammenhang mit Latanoprost/Timolol Augentropfen sind im Folgenden aufgeführt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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)
nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 1: In Studien zu Latanoprost und Timolol beobachtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Verstärkte Pigmentierung der Iris	Augenschmerzen, Irritationen des Auges (einschließlich Stechen, Brennen, Jucken, Fremdkörpergefühl)	Hyperämie des Auges, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion, Blepharitis, korneale Störungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag, Juckreiz

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

Für Latanoprost:

Tabelle 2 zu Nebenwirkungen: Latanoprost

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Keratitis herpetica
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel
Augenerkrankungen	Veränderungen an Wimpern und Flaumhaaren (länger, dicker, stärker pigmentiert sowie erhöhte Anzahl), Keratitis punctata, periorbitale Ödeme, Iritis/Uveitis, Makulaödeme einschließlich zystoides Makulaödem trockene Augen, Keratitis, Hornhautödeme und -erosionen, Trichiasis, Iriszyste, Photophobie, Veränderungen des Periorbitalbereichs und des Lids, die zu einer Vertiefung des Oberlidsulkus führen, Augenlidödem, örtlich begrenzte Hautreaktion auf den Augenlidern, Pseudopemphigoid der Bindehaut des Auges ¹ , Dunklerfärbung der Lidhaut
Herzerkrankungen	Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Asthma, Verstärkung von bestehendem Asthma, Atemnot
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie, Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brustschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen
---	-----------------------------------

¹Könnte möglicherweise mit dem Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid in Verbindung stehen.

Für Timolol:

Tabelle 3 zu Nebenwirkungen: Timololmaleat (Verabreichung am Auge)

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Systemische allergische Reaktionen inklusive Angioödem, Urtikaria, lokalisierter und generalisierter Ausschlag, Pruritus, anaphylaktische Reaktion.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit, Depressionen, Alpträume, Gedächtnisverlust, Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems	Synkope, Schlaganfall, zerebrale Ischämie, vermehrte Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, Benommenheit, Parästhesien, Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Anzeichen und Symptome von okulären Irritationen (z.B. Brennen, Stechen, Jucken, Tränen und Rötung), Blepharitis, Keratitis, verschwommenes Sehen und choroidale Ablösung nach Filtrations-Operation (siehe Abschnitt 4.4). Verminderte Sensitivität der Kornea, trockene Augen, Hornhauterosion, Ptosis, Diplopie.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus
Herzerkrankungen	Bradykardie, Schmerzen im Brustbereich, Palpitationen, Ödeme, Arrhythmien, dekompensierte 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 bronchospastischem Leiden), Dyspnoe, Husten.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Geschmacksstörungen, Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhö, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Erbrechen.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie, psoriasisartiger Ausschlag, Verschlechterung von Psoriasis, Hautausschlag.
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Myalgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie / Müdigkeit

Mögliche andere Nebenwirkungen

Sehr selten wurden Fälle von Hornhautkalkifizierungen unter der Therapie mit 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 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 Nebenwirkungen nach Überdosierung von Latanoprost bekannt.

Falls Latanoprost unabsichtlich verschluckt werden sollte, können folgende Informationen von Nutzen sein:

Behandlung: Magenspülung, falls erforderlich. Symptomatische Behandlung. Latanoprost wird weitestgehend während der ersten Leberpassage metabolisiert. Eine intravenöse Infusion von 3 Mikrogramm/kg bei gesunden Probanden verursachte keine Symptome. Eine Dosis von 5,5-10 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; Glaukommittel und Miotika;
Betarezeptorenblocker, Timolol-Kombinationen
ATC-Code: S01ED51

Wirkmechanismus

LatanoTim-Vision 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 angewendet.

Latanoprost, ein Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -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 Fluoreszein-Angiographie konnte gezeigt werden, dass eine chronische Behandlung mit Latanoprost an Affen Augen, bei denen eine extrakapsuläre Linsenextraktion vorgenommen worden war, keinen Einfluss auf die Blutgefäße der Retina hatte. Während einer Kurzzeitbehandlung verursachte Latanoprost beim Menschen keinen Fluoreszeinaustritt in das hintere Segment von pseudophaken Augen.

Timolol ist ein nichtselektiver Beta-1- und Beta-2-Rezeptorenblocker ohne signifikante sympathomimetische, direkt myokardial depressorische oder membranstabilisierende Eigenwirkung. Timolol senkt den Augeninnendruck, indem es die Kammerwasserproduktion im Ziliarepithel drosselt.

Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht bekannt, beruht jedoch wahrscheinlich auf Inhibition einer erhöhten Syntheserate von zyklischem AMP durch endogene 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 Latanoprost/Timolol deutlich größere Senkungen des mittleren täglichen IOD verglichen zu Latanoprost und Timolol einmal täglich als Monotherapie angewendet. In zwei kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über sechs Monate wurde die augeninnendrucksenkende Wirkung von Latanoprost/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 Latanoprost/Timolol, 2,0 mmHg bei Latanoprost und 0,6 mmHg bei Timolol (2 x täglich) beobachtet. Bei Fortsetzung der Behandlung nach Entblindung war nach sechs weiteren Monaten die drucksenkende Wirkung von Latanoprost/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 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 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 an sich inaktiv ist. Nach Hydrolyse durch Esterasen in der Cornea zur Säure von Latanoprost wird Latanoprost biologisch aktiv. Die Vorstufe wird gut durch die Cornea absorbiert. Sämtliches ins Kammerwasser gelangende Latanoprost wird während der Hornhautpassage hydrolysiert. Studien beim Menschen weisen darauf hin, dass die maximale Konzentration im Kammerwasser (ca. 15 – 30 ng/ml) etwa zwei Stunden nach alleiniger topischer Anwendung von Latanoprost erreicht wird. Nach einer topischen Applikation am Affenauge wird Latanoprost primär im vorderen Segment, in der Bindehaut und im Gewebe der Augenlider verteilt.

Die Säure von Latanoprost hat eine Plasma-Clearance von 0,40 l/h/kg und ein geringes Verteilungsvolumen (0,16 l/kg), was zu einer kurzen Plasmahalbwertszeit von 17 Minuten führt. Nach topischer 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 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 6 Stunden. Timolol wird hauptsächlich in der Leber abgebaut. Die Metaboliten werden zusammen mit unverändertem Timolol im Urin ausgeschieden.

Latanoprost/Timolol

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sowohl das okuläre als auch das systemische Sicherheitsprofil der beiden Wirkstoffe ist gut dokumentiert. Am Kaninchen wurden nach topischer Anwendung sowohl der fixen Kombination als auch von Latanoprost- und Timolol-Augentropfen weder okuläre noch systemische Nebenwirkungen beobachtet. Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und Karzinogenität mit jeder der Komponenten zeigten kein Risiko für den Menschen.

Latanoprost hatte keine Auswirkungen auf die Wundheilung der Cornea am Kaninchenauge; Timolol hingegen, mehrmals täglich am Kaninchen- und Affenauge appliziert, hemmte diesen Prozess.

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 das 100fache 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 /Benzalkoniumchlorid-Lösung
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph.Eur.)
Gereinigtes Wasser /Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid zur pH-Einstellung
Salzsäure zur pH-Einstellung

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/Timolol verwendet werden, sollten die Augentropfen im Abstand von mindestens fünf Minuten angewendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach dem ersten Öffnen: 28 Tage – nicht über 25° C lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).
Lagerungsbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente LDPE Flaschen mit transparentem LDPE Tropfeinsatz und weißem HDPE Schraubverschluss.

Packungsgrößen:
1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml Lösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

OmniVision GmbH
Lindberghstraße 9
82178 Puchheim
Deutschland
Tel.: +49 89 84 07 92-30

Fax: +49 89 84 07 92-40
E-Mail: info@omnivision.de

8. Zulassungsnummer

84442.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Januar 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16.01.2017

10. Stand der Information

November 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig