

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arulatan® 50 Mikrogramm/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Augentropfen enthält 50 Mikrogramm Latanoprost.

Ein Tropfen enthält etwa 1,5 Mikrogramm Latanoprost.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Benzalkoniumchlorid 0,2 mg/ml
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Farblose oder blassgelbe, klare Lösung.

Der pH-Wert liegt zwischen 6,6 und 6,9.

Die Osmolalität liegt zwischen 250 und 330 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension.

Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks (IOD) bei pädiatrischen Patienten mit erhöhtem intraokulärem Druck und pädiatrischem Glaukom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten):

Empfohlen wird täglich ein Tropfen der Lösung in den Bindehautsack des betroffenen Auges oder der betroffenen Augen. Eine optimale Wirkung wird erreicht, wenn Arulatan® am Abend angewendet wird.

Arulatan® sollte nur einmal täglich angewendet werden, da eine häufigere Anwendung die augendrucksenkende Wirkung vermindert.

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

Kinder und Jugendliche:

Arulatan® kann bei pädiatrischen Patienten mit derselben Dosierung wie bei Erwachsenen verwendet werden. Es gibt keine Daten für Frühgeborene (weniger als 36 Wochen Gestationsalter). Die Daten für die Altersgruppe < 1 Jahr (4 Patienten) sind beschränkt (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Um eine eventuelle systemische Resorption zu minimieren, wird ein einminütiges Zudrücken des Tränensacks im medialen Augenwinkel (punktuelle Okklusion) empfohlen. Dieses Verfahren sollte unmittelbar nach jeder Instillation angewandt werden.

Kontaktlinsen sind vor der Anwendung herauszunehmen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die Veränderung der Augenfarbe wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbiger Iris, d.h. blau-braun, grau-braun, gelb-braun oder grün-braun, beobachtet. In Studien zu Latanoprost setzte die Veränderung im Allgemeinen innerhalb der ersten 8 Behandlungsmonate ein, selten wurde sie im zweiten oder dritten Jahr beobachtet und überhaupt nicht nach dem vierten Behandlungsjahr. Die Progressionsrate einer Irispigmentierung verringert sich im Lauf der Zeit und ist bis zum fünften Jahr stabil. Die Auswirkungen einer erhöhten Pigmentierung über das fünfte Jahr hinaus wurden nicht ausgewertet. In einer offenen Verträglichkeitsstudie zu Latanoprost über 5 Jahre entwickelten 33 % der Patienten eine Irispigmentierung (siehe Abschnitt 4.8). Die Veränderung der Irisfarbe ist in den meisten Fällen geringfügig und wird klinisch oft nicht wahrgenommen. Die Inzidenz bei Patienten mit gemischtfarbiger Iris lag zwischen 7 und 85 %, wobei die höchste Inzidenz bei gelb-brauner Iris beobachtet wurde.

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

Die Veränderung der Augenfarbe wird durch einen erhöhten Melaningehalt in den stromalen Melanozyten der Iris verursacht – die Anzahl der Melanozyten selbst nimmt nicht zu. Die braune Pigmentierung breitet sich typischerweise konzentrisch um die Pupille gegen die Peripherie der betroffenen Augen aus; es können aber auch die ganze Iris oder Teile davon bräunlicher werden. Nach Absetzen der Behandlung wurde keine weitere Zunahme der Pigmentierung beobachtet. Bisher war sie in klinischen Studien weder von anderen Symptomen noch von pathologischen Veränderungen begleitet.

Naevi oder Epheliden (Sommersprossen) der Iris wurden durch die Behandlung nicht verändert. In klinischen Studien wurde bisher keine Pigmentansammlung im Trabekelwerk oder an anderer Stelle in der Vorderkammer des Auges beobachtet. Die 5-jährige klinische Erfahrung zeigte bisher keine negativen klinischen Folgen der Irispigmentierung, und die Behandlung mit

Arulatan® kann auch bei Auftreten einer Irispigmentierung fortgesetzt werden. Die Patienten sollten jedoch regelmäßig untersucht werden. Wenn die klinische Situation es rechtfertigt, kann die Behandlung mit Arulatan® abgebrochen werden.

Für die Anwendung von Latanoprost bei chronischem Engwinkelglaukom, Offenwinkelglaukom von Pseudophakiepatienten und pigmentiertem Glaukom konnten erst wenige Erfahrungswerte gesammelt werden. Es liegen bis jetzt keinerlei Erfahrungswerte vor zur Anwendung von Latanoprost bei entzündlich bedingtem oder neovaskulärem Glaukom oder bei entzündlichen okulären Beschwerden. Latanoprost hat kaum oder keine Auswirkungen auf die Pupille; bei akutem Winkelblockglaukom liegen jedoch keine Erfahrungswerte vor. Bis mehr Erfahrungen vorliegen, sollte Arulatan® in diesen Situationen nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

Arulatan® 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.

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

Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten einer Iritis/Uveitis ist Arulatan® mit Vorsicht anzuwenden.

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

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

Durch Latanoprost können sich allmählich die Wimpern und Flaumhaare am behandelten Auge und in dessen Umgebung verändern. Es kann zu Veränderungen wie

**Arulatan® 50 Mikrogramm/ml
Augentropfen, Lösung**

längere, dickere oder mehr Wimpern oder Haare sowie deren erhöhter Pigmentierung kommen und das Wachstum der Wimpern kann fehlgerichtet sein. Derartige Veränderungen an den Wimpern sind nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Dieses Arzneimittel enthält 0,006 mg Benzalkoniumchlorid pro Tropfen entsprechend 0,2 mg/ml.

Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, die Kontaktlinsen vor der Anwendung dieses Arzneimittels zu entfernen und diese erst nach 15 Minuten wieder einzusetzen.

Benzalkoniumchlorid kann auch Reizungen am Auge hervorrufen, insbesondere bei Patienten, die trockene Augen oder Erkrankungen der Hornhaut haben. Patienten sollten angewiesen werden, mit ihrem Arzt zu sprechen, wenn sie nach der Anwendung dieses Arzneimittels ein ungewöhnliches Gefühl, Brennen oder Schmerz im Auge verspüren. Im Fall einer länger andauernden Behandlung sollten Patienten überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Für die Altersgruppe < 1 Jahr (4 Patienten) liegen nur sehr begrenzt Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vor (siehe Abschnitt 5.1). Für Frühgeborene (Gestationsalter < 36 Wochen) liegen keine Daten vor.

Für Kinder im Alter von 0 bis < 3 Jahre, die überwiegend an PCG (primär kongenitalem Glaukom) leiden, stellt die chirurgische Therapie (z.B. Trabekulotomie/Goniotomie) nach wie vor die Therapie der ersten Wahl dar.

Die Langzeitverträglichkeit bei Kindern wurde noch nicht nachgewiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Abschließende Erfahrungen zu Wechselwirkungen mit anderen Mitteln liegen nicht vor.

Es gibt Berichte über paradoxe Erhöhungen des Augeninnendrucks nach der gleichzeitigen Gabe von zwei Prostaglandinanaloga am Auge. Daher wird die Anwendung von zwei oder mehreren Prostaglandinanaloga nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Arulatan® in der Schwangerschaft ist nicht belegt. In Bezug auf den Schwangerschaftsverlauf, das ungeborene Kind oder das Neugeborene können möglicherweise unerwünschte Wirkungen auftreten. Arulatan® sollte deshalb in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Latanoprost und dessen Metabolite können in die Muttermilch übergehen. Deswe-

gen sollte Arulatan® bei stillenden Frauen nicht angewendet werden oder es sollte abgestellt werden.

Fertilität

In Tierstudien zeigte sich, dass Latanoprost keine Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen oder weiblichen Tiere hat (siehe Abschnitt 5.3).

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

Wie bei anderen Augenpräparaten kann die Instillation von Augentropfen zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung der Sicht führen. Bis sich dies wieder normalisiert hat, sollte der Patient nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die meisten Nebenwirkungen wurden im Bereich des Auges beobachtet. In einer offenen Verträglichkeitsstudie zu Latanoprost über 5 Jahre entwickelten 33 % der Patienten eine Irispigmentierung (siehe Abschnitt 4.4). Weitere Nebenwirkungen am Auge sind im Allgemeinen von vorübergehender Dauer und treten bei der Anwendung der Dosis auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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).

Siehe Tabelle auf Seite 3

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Es liegen keine Informationen vor.

Kinder und Jugendliche

In 2 klinischen Kurzzeitstudien (≤ 12 Wochen) bei 93 Kindern (25 bzw. 68 Kinder) war das Sicherheitsprofil ähnlich dem von Erwachsenen. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen beobachtet. In den einzelnen pädiatrischen Untergruppen waren die Kurzzeit-Sicherheitsprofile ebenfalls vergleichbar (siehe Abschnitt 5.1). Bei den Nebenwirkungen, die bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen gesehen wurden, handelte es sich um Nasopharyngitis und Fieber.

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-Ver-

hältnisses 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

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

Sollte Arulatan® unbeabsichtigt verschluckt werden, können folgende Informationen von Nutzen sein: Eine Flasche enthält 125 Mikrogramm Latanoprost. Mehr als 90 % wird während der ersten Leberpassage metabolisiert. Eine intravenöse Infusion von 3 Mikrogramm/kg in gesunden Freiwilligen verursachte keine Symptome. Eine Dosis von 5,5 bis 10 Mikrogramm/kg verursachte jedoch Übelkeit, abdominale Schmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Hitzegefühl und Schwitzen. Affen wurde Latanoprost intravenös in Dosen bis zu 500 Mikrogramm/kg infundiert, ohne dass deutliche Wirkungen auf das Herzkreislaufsystem beobachtet werden konnten.

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

Eine Überdosierung von Arulatan® sollte symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel und Miotika, Prostaglandin-Analoga
ATC-Code: S01EE01

Der Wirkstoff Latanoprost, ein Prostaglandin F_{2α}-Analogon, ist ein selektiver prostanoider FP-Rezeptor-Agonist, der den Augeninnendruck durch Steigerung des Kammerwasserabflusses senkt. Die Senkung des Augeninnendrucks beginnt beim Menschen etwa 3 bis 4 Stunden nach der Verabreichung und erreicht die maximale Wirkung nach 8 bis 12 Stunden. Die Verminderung des Augeninnendrucks hält während mindestens 24 Stunden an.

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

Zentrale klinische Studien haben die Wirksamkeit von Arulatan® als Monopräparat gezeigt. Zusätzlich wurden klinische Studien zur Kombinationstherapie durchgeführt. Diese beinhalten Studien, die zeigen, dass Latanoprost in Kombination mit betaadrenergen Antagonisten (Timolol) wirksam ist. Kurzzeitstudien (1 bis 2 Wochen) deu-

System Organklasse	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
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Keratitis herpetica *§	
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen *; Benommenheit*		
Augenerkrankungen	Verstärkte Irispigmentierung; leichte bis mittelschwere Hyperämie der Bindehaut und Augenreizung (Brennen, Jucken, Stechen und Fremdkörpergefühl); Veränderungen in der Beschaffenheit der Wimpern und Flaumhaare (länger, dicker, erhöhte Pigmentierung und höhere Anzahl)	Vorübergehende, meist symptomfreie, punktförmige Keratitis des Hornhautepithels; Blepharitis, Augenschmerzen, Photophobie, Konjunktivitis*	Augenlid-Ödem; trockenes Auge; Keratitis*, verschwommenes Sehen, Makulaödem inkl. Cystoide Malulaödeme*; Uveitis*	Iritis*; Cornealödem*; Hornhauterrosionen; periorbitales Ödem; Trichiasis*; Distichiasis; Iriszyste*§, lokal begrenzte Hautreaktionen am Augenlid; Dunkelfärbung der Lidhaut; Pseudo-Pemphigoid der Augapfelbindehaut*§	periorbitale Veränderungen sowie Veränderungen des Augenlids, die zu einer Vertiefung des Oberlidsulcus führten
Herzkrankungen			Angina Pectoris; Palpitationen*		instabile Angina pectoris
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma*; Atemnot*	Asthmaverschlimmerung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag	Pruritus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Myalgie*; Arthralgie*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Brustschmerzen*		

* UAW nach dem Inverkehrbringen

§ Berechnung der UAW Frequenz gemäß "3-er Regel"

ten darauf hin, dass Latanoprost in Kombination mit adrenergen Agonisten (Dipivalyl-Epinephrin) oder oralen Carboanhydrasehemmern (Acetazolamid) additiv und mit cholinergen Agonisten (Pilocarpin) zumindest teilweise additiv wirkt.

Klinische Studien haben gezeigt, dass Latanoprost die Kammerwasserproduktion nicht signifikant beeinflusst. Für Latanoprost konnte kein Einfluss auf die Blut-Kammerwasser-Schranke festgestellt werden.

In Studien mit Affen hatte Latanoprost in klinischen Dosierungen keinen oder nur einen vernachlässigbaren Effekt auf die intraokulare Blutzirkulation. Jedoch kann bei topischer Anwendung eine leichte bis mäßig ausgeprägte Hyperämie der Bindehaut oder Episklera des Auges auftreten.

Mittels Fluoreszein-Angiographie konnte gezeigt werden, dass eine chronische Behandlung mit Latanoprost an Affenaugen, bei denen eine extrakapsuläre Linsenextraktion vorgenommen worden war, keinen Einfluss auf die Blutgefäße der Retina hatte. Während einer Kurzzeitbehandlung verursachte Latanoprost beim Menschen keinen Fluoreszeinaustritt in den Hinterabschnitt von pseudophaken Augen.

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

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Latanoprost bei pädiatrischen Patienten bis einschließlich 18 Jahre wurde in einer 12-wöchigen klinischen Doppelblindstudie mit Latanoprost im Vergleich zu Timolol bei 107 Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck und kindlichem Glaukom nachgewiesen. Frühgeborene mussten hierbei ein Gestationsalter von mindestens 36 Wochen aufweisen. Die Patienten erhielten entweder einmal täglich Latanoprost 50 µg/ml oder Timolol 0,5 % (bzw. optional 0,25 % bei Kindern < 3 Jahren) zweimal täglich. Die durchschnittliche Senkung des Augeninnendrucks in Woche 12 der Studie gegenüber dem Ausgangswert galt als primärer Wirksamkeitsendpunkt. Die durchschnittliche Senkung des Augeninnendrucks war in der Latanoprost- und der Timolol-Gruppe ähnlich. In allen untersuchten Altersgruppen (0 bis < 3 Jahre, 3 bis < 12 Jahre und 12 bis 18 Jahre) war die durchschnittliche Senkung des Augeninnendrucks in Woche 12 in der Latanoprost-Gruppe ähnlich der in der Timolol-Gruppe. Die Wirksamkeitsda-

ten in der Altersgruppe von 0 bis < 3 Jahre basieren auf 13 Latanoprost-Patienten, und bei den 4 Patienten, die in der klinischen Studie bei pädiatrischen Patienten die Altersgruppe von 0 bis < 1 Jahr repräsentierten, war keine bedeutsame Wirksamkeit zu verzeichnen. Für Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 36 Wochen liegen keine Daten vor.

In der Untergruppe mit primär kongenitalem/infantilem Glaukom (PCG) war die Senkung des Augeninnendrucks in der Latanoprost-Gruppe ähnlich wie die in der Timolol-Gruppe. In der Non-PCG-Subgruppe (z.B. mit juvenilem Offenwinkelglaukom, aphakem Glaukom) zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie in der Subgruppe mit primär kongenitalem/infantilem Glaukom.

Die Auswirkungen auf den Augeninnendruck zeigten sich nach der 1. Behandlungswoche (siehe Tabelle auf Seite 4) und sie hielten, wie bei den Erwachsenen auch, über den 12-wöchigen Studienzeitraum an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Latanoprost (MG 432,58) ist ein Isopropylester-Prodrug, das pharmakologisch inaktiv ist. Nach der Hydrolyse zur Säure wird Latanoprost biologisch aktiv.

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

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

SE = Standardfehler

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

Resorption

Die Vorstufe wird gut durch die Cornea absorbiert. Sämtliches ins Kammerwasser gelangende Medikament wird während der Hornhautpassage hydrolysiert und damit aktiviert.

Verteilung

Studien beim Menschen weisen darauf hin, dass die maximale Konzentration im Kammerwasser etwa zwei Stunden nach der topischen Verabreichung erreicht wird. Nach einer topischen Applikation im Affenauge wird Latanoprost primär im vorderen Augenabschnitt, in der Bindehaut und im Gewebe der Augenlider verteilt. Nur sehr kleine Mengen des Medikaments erreichen den hinteren Augenabschnitt.

Biotransformation

Die Säure von Latanoprost wird im Auge praktisch nicht metabolisiert. Der Hauptmetabolismus findet in der Leber statt. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt beim Menschen 17 Minuten.

Elimination

Die Hauptmetaboliten, 1,2-Dinor- und 1,2,3,4-Tetranor-Metaboliten, weisen beim Tier keine oder nur eine schwache biologische Aktivität auf und werden hauptsächlich über den Harn ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Bei 22 Erwachsenen und 25 pädiatrischen Patienten (0 bis < 18 Jahre) mit erhöhtem Augeninnendruck und Glaukom wurde eine offene Pharmakokinetikstudie zur Untersuchung der Plasmakonzentration von Latanoprostsäure durchgeführt. Alle Altersgruppen wurden über mindestens 2 Wochen mit 1 Tropfen Latanoprost 50 µg/ml täglich in jedes Auge behandelt. Im Vergleich mit den Erwachsenen war die systemische Exposition mit Latanoprostsäure bei den 3 bis < 12 Jahre alten Kindern um ca. das 2-Fache höher und bei den Kindern < 3 Jahren etwa 6-fach so hoch. Der breite Sicherheitsbereich für systemische Nebenwirkungen blieb jedoch erhalten (siehe Ab-

schnitt 4.9). Über alle Altersgruppen betrug die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels im Durchschnitt 5 Minuten nach der Applikation. Die mediane Plasmahalbwertszeit war kurz (< 20 Minuten), bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten ähnlich und führte bei Steady-State-Bedingungen zu keiner Kumulation von Latanoprostsäure im systemischen Kreislauf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sowohl die okuläre als auch die systemische Toxizität von Latanoprost wurde an mehreren Tierspezies untersucht. Im Allgemeinen wird Latanoprost gut vertragen. Zwischen der klinisch am Auge verabreichten Dosis und systemischer Toxizität besteht ein Sicherheitsfaktor von mindestens 1.000.

Hohe Latanoprost Dosen, die etwa dem 100fachen der klinischen Dosierung pro kg Körpergewicht entsprechen, verursachten, intravenös an nicht anästhesierte Affen verabreicht, eine Erhöhung der Atemfrequenz, die wahrscheinlich auf eine kurz andauernde Konstriktion der Bronchien zurückzuführen war. Aus Tierstudien ergibt sich kein Hinweis auf eine sensibilisierende Wirkung von Latanoprost.

Am Auge wurden bei Kaninchen und Affen bei Dosen von bis zu 100 Mikrogramm/Auge/Tag keine toxischen Wirkungen beobachtet (klinische Dosierung 1,5 Mikrogramm/Auge/Tag). Jedoch verursachte Latanoprost bei Affen eine verstärkte Pigmentierung der Iris. Der Mechanismus, der der verstärkten Irispigmentierung zugrunde liegt, scheint eine erhöhte Melaninproduktion in den Melanozyten der Iris zu sein. Proliferative Veränderungen wurden nicht beobachtet. Die Veränderungen der Iris sind möglicherweise dauerhaft.

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Latanoprost am Auge haben Dosen von 6 Mikrogramm/Auge/Tag das vermehrte Auftreten von Fissuren der Lider verursacht. Dieser reversible Effekt trat bei

Dosen über der klinischen Dosis auf und wurde beim Menschen nicht beobachtet. Latanoprost zeigte negative Ergebnisse in Rückmutationstests in Bakterien, im Mauslymphoma- und im Mausmikronukleustest. *In vitro* wurden an humanen Lymphozyten Chromosomenaberrationen beobachtet. Ähnliche Wirkungen wurden mit Prostaglandin F_{2α}, einem natürlichen Prostaglandin, beobachtet, was auf einen stoffklassenspezifischen Effekt hinweist.

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

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

Die Dosis von 5 Mikrogramm/kg/Tag (etwa das 100fache der klinischen Dosis) bewirkte eine sichtbare embryofetale Toxizität, die durch ein vermehrtes Auftreten von späten Resorptionen und Aborten sowie durch verminderte Geburtsgewichte gekennzeichnet war.

Teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid; Natriumchlorid; Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O; Dinatriumhydrogenphosphat; Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass beim Mischen von Thiomersal-haltigen Augentropfen mit Arulatan® eine Ausfällung stattfindet. Falls solche Arzneimittel gemeinsam mit Arulatan® verwendet werden, sollten die Augentropfen im Abstand von mindestens 5 Minuten angewendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit: 24 Monate

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen der Tropfflasche: 4 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C – 8 °C).

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

Nach dem ersten Öffnen: Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen, niedrige Dichte und Verschluss aus Polyethylen, hohe Dichte.

Jede Flasche enthält 2,5 ml Lösung (entspricht etwa 80 Tropfen Lösung).

Arulatan® ist erhältlich in den folgenden Packungsgrößen:

1 Flasche à 2,5 ml, 3 Flaschen à 2,5 ml,
6 Flaschen à 2,5 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Gerhard Mann
chem.-pharm. Fabrik GmbH
Brunsbütteler Damm 165 – 173
13581 Berlin
E-Mail: kontakt@bausch.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

74870.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. März 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. August 2018

10. STAND DER INFORMATION

10.2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt