

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vizilatan 0,05 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Augentropfen, Lösung enthält 50 Mikrogramm Latanoprost.

1 Tropfen enthält etwa 1,5 Mikrogramm Latanoprost.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml Augentropfen, Lösung enthält 25 mg Macrogolglycerolhydroxystearat 40 (siehe Abschnitt 4.4.).

Dieses Arzneimittel enthält 0,19 mg Phosphate pro Tropfen entsprechend 6,79 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung.

Die Lösung ist eine klare, farblose Flüssigkeit, frei von sichtbaren Partikeln.

pH-Wert: 5,5–6,5

Osmolalität: 260 mOsmol/kg \pm 10 %

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

Zur Senkung des erhöhten IOD bei Kindern mit erhöhtem IOD und kindlichem Glaukom.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung**Anwendung bei Erwachsenen (einschließlich älteren Patienten)**

Die empfohlene Dosis beträgt 1 Tropfen täglich in das zu behandelnde Auge. Eine optimale Wirkung wird erzielt, wenn die Anwendung von Vizilatan am Abend erfolgt.

Vizilatan sollte nur einmal täglich angewendet werden, da eine häufigere Anwendung die IOD-senkende Wirkung vermindert.

Falls eine Dosis vergessen wurde, ist die Behandlung planmäßig mit der nächsten Dosis fortzusetzen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Vizilatan Augentropfen, Lösung können bei Kindern gleichermaßen dosiert werden wie bei Erwachsenen. Für Frühgeborene (Gestationsalter < 36 Wochen) liegen über die Sicherheit und Wirksamkeit von Vizilatan keine Daten vor. Für die Altersgruppe < 1 Jahr (4 Patienten) sind nur sehr begrenzt Daten verfügbar (siehe Abschnitt 5.1).

Art der AnwendungZur Anwendung am Auge.

Um eine mögliche systemische Resorption zu minimieren, wird empfohlen, wie bei allen anderen Augentropfen auch, den Tränensack am inneren Augenwinkel für eine Minute zu komprimieren (nasolakrimaler Verschluss). Dies soll unmittelbar nach jeder Instillation erfolgen.

Kontaktlinsen sollen vor der Instillation der Augentropfen entfernt und erst nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden.

Wird mehr als ein topisches Augenarzneimittel appliziert, müssen die Anwendungen der einzelnen Ophthalmika mindestens 5 Minuten auseinanderliegen.

Für Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Vizilatan Augentropfen, Lösung ist eine sterile Lösung, die keine Konservierungsmittel enthält.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vizilatan kann durch Zunahme des braunen Pigmentanteils der Iris die Augenfarbe langsam verändern. Vor Therapiebeginn sind Patienten auf eine möglicherweise dauerhafte Verfärbung ihrer Augenfarbe hinzuweisen. Eine unilaterale Behandlung kann eine bleibende Heterochromie zur Folge haben.

Die Veränderung der Augenfarbe wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbigen Iriden, d. h. blau-braun, grau-braun, gelbbraun oder grün-braun, beobachtet. In Studien zu Latanoprost setzte die Veränderung in der Regel innerhalb der ersten 8 Behandlungsmonate ein, selten wurde sie im 2. oder 3. Jahr beobachtet und überhaupt nicht nach dem 4. Behandlungsjahr. Die Progressionsrate einer Irispigmentierung verringert sich im Laufe der Zeit und ist bis zum 5. Jahr stabil. Die Auswirkungen einer erhöhten Pigmentierung über das 5. Jahr hinaus wurden nicht untersucht. In einer offenen Sicherheitsstudie zu Latanoprost über einen Zeitraum von 5 Jahren entwickelten 33 % der Patienten eine Irispigmentierung (siehe Abschnitt 4.8). Die Veränderung der Irisfarbe ist in der Mehrzahl der Fälle geringfügig und klinisch oft nicht wahrnehmbar. Die Inzidenz bei Patienten mit gemischtfarbigen Iriden lag zwischen 7 und 85 %, wobei die größte Häufigkeit bei gelb-brauner Iris beobachtet wurde. Bei Patienten mit homogen blauen Augen ergab sich keine Veränderung; bei Patienten mit homogen grauen, grünen oder braunen Augen kam es nur in seltenen Fällen zu einer verstärkten Irispigmentierung.

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

Typischerweise breitet sich die braune Pigmentierung vom Bereich um die Pupille konzentrisch gegen die Peripherie des betroffenen Auges aus; es können aber auch die ganze Iris oder Teile davon bräunlicher werden. Nach Absetzen der Behandlung ist keine fortgesetzte Braunpigmentierung der Iris beobachtet worden. Bisher war sie in klinischen Studien weder von anderen Symptomen noch von pathologischen Veränderungen begleitet.

Nävi oder Ephemiden der Iris veränderten sich durch die Behandlung nicht. In klinischen Studien wurde bisher keine Pigmentansammlung im Trabekelwerk oder an anderer Stelle in der Vorderkammer des Auges beobachtet. Fünf Jahre klinischer Erfahrung haben gezeigt, dass die verstärkte Irispigmentierung keine negativen klinischen Folgen hat und die Behandlung mit Latanoprost auch nach Auftreten einer Irispigmentierung fortgesetzt werden kann. Die Patienten müssen jedoch regelmäßig untersucht werden. Wenn es die klinische Situation erfordert, kann die Behandlung mit Vizilatan abgebrochen werden.

Bei chronischem Winkelblockglaukom, bei pseudophaken Patienten mit Offenwinkelglaukom und beim Pigmentglaukom sind die Erfahrungen mit Vizilatan begrenzt. Bei entzündlich bedingtem Glaukom, beim Neovaskularisationsglaukom oder bei entzündlichen Prozessen am Auge liegen keine Erfahrungen vor. Vizilatan hat keine oder nur geringe Wirkung auf die Pupille. Erfahrungen über den Einsatz von Latanoprost bei akutem Winkelblockglaukom fehlen. Vizilatan sollte daher bei diesen Erkrankungen bis zum Vorliegen weiterer Untersuchungsergebnisse nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

Vizilatan ist bei Patienten mit anamnestischer Keratitis herpetica mit Vorsicht anzuwenden. Bei Fällen von aktiver Herpes-simplex-Keratitis und bei Patienten mit anamnestisch rezidivierender Keratitis herpetica, insbesondere wenn sie im Zusammenhang mit Prostaglandinanaloga steht, ist die Anwendung zu vermeiden.

Berichte über Makulaödeme (siehe Abschnitt 4.8) betreffen überwiegend aphake Patienten, pseudophake Patienten mit Hinterkapselriss oder mit Vorderkammerlinse oder Patienten mit bekannter Prädisposition für das Auftreten eines zystoiden Makulaödems (wie diabetische Retinopathie oder Netzhautvenenthrombosen). Daher ist Vizilatan bei aphaken Patienten, pseudophaken Patienten mit Hinterkapselriss oder mit Vorderkammerlinse oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten eines zystoiden Makulaödems mit Vorsicht anzuwenden.

Bei Patienten mit bekannter Prädisposition für das Auftreten einer Iritis/Uveitis muss Vizilatan mit Vorsicht angewendet werden.

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

Es wurden periorbitale Hautverfärbungen, vorwiegend bei Patienten japanischer Herkunft, beobachtet. Die bislang vorliegenden Erkenntnisse zeigen, dass periorbitale Verfärbungen der Haut nicht dauerhaft sind und in einigen Fällen auch unter Fortführung der Behandlung mit Latanoprost reversibel waren.

Vizilatan®

Unter Vizilatan können sich Wimpern und Flaumhaare am behandelten Auge und in dessen Umgebung allmählich verändern. Diese Veränderungen umfassen eine Zunahme der Länge, der Dicke, der Pigmentierung und/oder der Anzahl der Wimpern oder Haare; zudem kann das Wachstum der Wimpern fehlgerichtet sein. Derartige Veränderungen an den Wimpern sind nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Kinder und Jugendliche

Für die Altersgruppe < 1 Jahr (4 Patienten) liegen nur sehr begrenzt Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit 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 primär kongenitalem Glaukom (PCG) leiden, stellt die chirurgische Therapie (z. B. Trabekulotomie/ Goniotomie) nach wie vor die Therapie der ersten Wahl dar.

Zur Langzeitverträglichkeit bei Kindern wurden noch keine Daten erhoben.

Sonstige Bestandteile

Vizilatan enthält Macroglycerohydroxystearat, was Hautreizungen hervorrufen kann. Dieses Arzneimittel enthält 0,19 mg Phosphat in jedem Tropfen, was 6,79 mg/ml entspricht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine abschließenden Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Jedoch liegen Berichte vor über paradoxe Erhöhungen des IOD bei gleichzeitiger ophthalmischer Anwendung von zwei Prostaglandinanaloga. Daher wird die Anwendung von zwei oder mehreren Prostaglandinen, Prostaglandin-Analoga oder Prostaglandin-Derivaten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Latanoprost für die Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht erwiesen. Die pharmakologischen Wirkungen des Arzneimittels stellen eine potentielle Gefahr für den Verlauf der Schwangerschaft, das ungeborene Kind oder das Neugeborene dar.

Vizilatan darf daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Latanoprost und dessen Metaboliten können in die Muttermilch übergehen. Deshalb darf Vizilatan bei stillenden Frauen nicht angewendet werden oder es ist abzustillen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien mit Latanoprost ergaben keine Auswirkungen auf die Fertili-

tät der männlichen oder weiblichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

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

Vizilatan hat geringe Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wie bei anderen Ophthalmika kann die Instillation von Augentropfen vorübergehend zu verschwommenem Sehen führen. Bis sich dies wieder normalisiert hat, dürfen Patienten kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen treten im Bereich des Auges auf. In einer offenen Sicherheitsstudie zu Latanoprost über einen Zeitraum von 5 Jahren entwickelten 33 % der Patienten eine Iripigmentierung (siehe Abschnitt 4.4). Weitere Nebenwirkungen am Auge sind in der Regel von vorübergehender Dauer und treten unmittelbar bei der Dosisapplikation auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, < 1/10), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, < 1/100), selten ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 3

Sehr selten wurden bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen Fälle von Kalkablagerungen in der Hornhaut berichtet.

Kinder und Jugendliche

In zwei klinischen Kurzzeitstudien (≤ 12 Wochen) bei 93 Kindern (25 bzw. 68 Kinder) war das Sicherheitsprofil ähnlich dem von Erwachsenen. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen festgestellt. 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 beobachtet wurden, handelte es sich um Nasopharyngitis und Pyrexie.

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
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Überdosierung von Vizilatan können okuläre Reizungen und Hyperämien der Bindehaut auftreten. Darüber hinaus sind keine weiteren Nebenwirkungen am Auge bekannt.

Behandlung

Eine intravenöse Infusion von 3 Mikrogramm/kg bei gesunden Probanden induzierte keinerlei Symptome. Eine Dosis von 5,5 bis 10 Mikrogramm/kg hingegen verursachte Übelkeit, Abdominalschmerz, Schwindel, Müdigkeit, Hitzegefühl und Schwitzen. Bei Affen wurde Latanoprost intravenös in Dosen bis zu 500 Mikrogramm/kg infundiert, ohne dass deutliche Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System beobachtet wurden.

Die intravenöse Anwendung von Latanoprost wurde bei Affen von einer vorübergehenden Verengung der Bronchien begleitet. Dagegen verursachte das 7-fache der klinisch empfohlenen Dosis Vizilatan nach topischer Applikation am Auge keine Bronchokonstriktion bei Patienten mit mittelschwerem Bronchialasthma.

Eine Überdosierung von Vizilatan sollte symptomatisch therapiert werden.

Sollte Vizilatan unbeabsichtigt verschluckt werden, können folgende Informationen von Nutzen sein: Eine Flasche enthält 125 Mikrogramm Latanoprost. Mehr als 90 % werden während der ersten Leberpassage metabolisiert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Glaukommittel und Miotika, Prostaglandinanaloga, ATC-Code: S01EE01

Wirkmechanismus

Der Wirkstoff Latanoprost, ein Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ -Analogon, ist ein selektiver prostanoider FP-Rezeptor-Agonist, der den IOD durch Verbesserung des Kammerwasserabflusses senkt.

Die Senkung des IOD tritt beim Menschen etwa 3 bis 4 Stunden nach der Verabreichung ein und erreicht die maximale Wirkung nach 8 bis 12 Stunden. Die Drucksenkung hält mindestens 24 Stunden an.

Tierexperimentelle und klinische Studien weisen darauf hin, dass der Hauptwirkmechanismus in einem verstärkten uveoskleralen Abfluss begründet liegt. Beim Menschen wurde eine gewisse Verbesserung des Kammerwasserabflusses auch durch einen verminderten trabekulären Abflusswiderstand beschrieben.

Pharmakodynamische Wirkungen

Zulassungsrelevante Studien zeigen die Wirksamkeit von Latanoprost als Monotherapie. Darüber hinaus wurden klinische Studien zur Kombinationstherapie durchgeführt, darunter solche, die die Wirksamkeit von Latanoprost in Kombination mit β -adrenergen Antagonisten (Timolol) nachweisen. Kurzzeitstudien (1 bis 2 Wochen) deuten darauf hin, dass Latanoprost in Kombination

Systemorgan- klasse	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 aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>				Keratitis herpetica*		Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>			Kopfschmerzen*; Schwindel*			
<i>Augen- erkrankungen</i>	Hyperpig- mentierung der Iris; Hyperämie der Bindehaut, Augen- reizung (sandiges Gefühl, Brennen, Jucken, Stechen und Fremdkör- pergefühl), Veränderungen der Wimpern und Flaumhaare am Augenlid (Zunahme der Länge, Dicke, Pigmentierung und Anzahl der Wimpern)	meist asymp- tomatische punktför- mige Keratitis, Blepharitis, Schmerzgefühl im Auge, Photo- phobie, Konjunkt- ivitis *	Augenlidödem, trockenes Auge, Keratitis*, verschwommenes Sehen, Makula- ödem, einschließ- lich zystoides Makulaödem*, Uveitis*	Iritis*, Hornhaut- ödem*, Hornhaut- erosion, periorbi- tales Ödem, Trichi- asis*, Distichiasis, Iriszyste*, Augen- lidpigmentierung, okuläres Pemphi- goid*	Vertiefung des Oberlidsulkus	Erythem des Augenlids*, Reizung des Augenlids*, Verkrustung am Augenlidrand*, Verstärkte Tränen- sekretion*
<i>Herzerkrankungen</i>			Angina pectoris, Palpitationen*		Instabile Angina pectoris	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>			Asthma*; Dyspnoe*	Verstärkung von bestehendem Asthma		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts</i>			Übelkeit, Erbrechen			
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes</i>			Hautausschlag	Pruritus, lokal begrenzte Haut- reaktionen auf dem Augenlid		
<i>Skelettmusku- latur-, Binde- gewebs- und Knochenerkran- kungen</i>			Myalgie*, Arthralgie*			
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>			Brustschmerzen*			

* Nebenwirkungen nach dem Inverkehrbringen

mit adrenergen Agonisten (Dipivalylepinephrin) oder oralen Carboanhydrasehemmern (Acetazolamid) additiv und mit cholinergen Agonisten (Pilocarpin) zumindest teilweise additiv wirkt.

Klinische Studien ergaben, dass Latanoprost die Kammerwasserproduktion nicht signifikant beeinflusst und keine Wirkung auf die Blut-Kammerwasser-Schranke hat.

In tierexperimentellen Studien bei Affen hatte Latanoprost in klinischer Dosierung keine oder nur eine unerhebliche Wirkung auf die intraokuläre Blutzirkulation. Jedoch kann bei topischer Anwendung eine leichte bis mäßig ausgeprägte Hyperämie der Bindehaut oder Episklera auftreten.

Mittels Fluoreszenzangiographie konnte gezeigt werden, dass eine chronische Behandlung mit Latanoprost am Affenauge, bei dem eine extrakapsuläre Linsenextraktion vorgenommen worden war, keinen Einfluss auf die Blutgefäße der Retina hatte.

Während einer Kurzzeitbehandlung verursachte Latanoprost beim Menschen keinen Fluoreszein-Austritt in den Hinterabschnitt des pseudophaken Auges.

In klinischer Dosierung zeigte Latanoprost keine signifikante Wirkung auf das kardiovaskuläre oder respiratorische System.

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 okulärer Hypertension und kindlichem Glaukom nachgewiesen. Frühgeborene mussten hierbei ein Gestationsalter von mindestens 36 Wochen aufweisen. Die Patienten erhielten entweder einmal täglich Latanoprost 50 Mikrogramm/ml oder zweimal täglich Timolol 0,5 % (bzw. optional 0,25 % bei Kindern < 3 Jahren). Die durchschnittliche Senkung des IOD in Woche 12 der Studie gegenüber dem Ausgangswert galt als primärer Wirksamkeitseindpunkt. Die durchschnittliche IOD-Senkung war in der Latanoprost- und der Timolol-Gruppe nahezu gleich. In allen untersuchten Altersgruppen (0 bis < 3 Jahre, 3 bis < 12 Jahre und 12 bis 18 Jahre) war die durchschnittliche IOD-

Senkung in Woche 12 in der Latanoprost-Gruppe ähnlich der in der Timolol-Gruppe. Die Wirksamkeitsdaten in der Altersgruppe von 0 bis < 3 Jahre basieren lediglich auf 13 Latanoprost-Patienten. Zudem war die Wirksamkeit bei den 4 Patienten, die in der klinischen Studie bei pädiatrischen Patienten die Altersgruppe von 0 bis < 1 Jahr repräsentierten, unerheblich. Für Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 36 Wochen wurden keine Daten erhoben.

In der Untergruppe mit PCG war die IOD-Senkung in der Latanoprost-Gruppe ähnlich wie die in der Timolol-Gruppe. In der Nicht-PCG-Untergruppe (z. B. mit juvenilem Offenwinkelglaukom, Aphakieglaukom) zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie in der Untergruppe mit PCG.

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

Siehe Tabelle

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Latanoprost (Molekulargewicht 432,58) ist ein Isopropylester-Prodrug und selbst inaktiv. Nach der Hydrolyse zur Säure wird Latanoprost biologisch aktiv.

Das Prodrug wird gut über die Kornea resorbiert. Der gesamte ins Kammerwasser gelangende Wirkstoff wird während der Passage durch die Kornea hydrolysiert und damit aktiviert.

Verteilung

Studien beim Menschen weisen darauf hin, dass die maximale Konzentration im Kammerwasser etwa 2 Stunden nach der topischen Verabreichung erreicht wird. Bei Affen wird Latanoprost nach einer topischen Applikation am Auge primär im vorderen Augenabschnitt, in der Bindehaut und im Gewebe der Augenlider verteilt. Nur sehr geringe Mengen des Arzneimittels erreichen den hinteren Augenabschnitt.

Das Verteilungsvolumen beim Menschen nach intravenöser Verabreichung der mit Benzalkoniumchlorid konservierten Latanoprost 50 µg/ml Augentropfen beträgt $0,16 \pm 0,02$ l/kg und $0,36$ l/kg nach okulärer Verabreichung.

Biotransformation und Elimination

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. In tierexperimentellen Studien zeigen die Hauptmetaboliten, 1,2-Dinor- und 1,2,3,4-Tetranor-Metaboliten, keine oder nur eine schwache biologische Aktivität und werden primär über den Urin ausgeschieden.

Kinder und Jugendliche

Bei 22 erwachsenen und 25 pädiatrischen Patienten (0 bis < 18 Jahre) mit okulärer Hypertension und Glaukom wurde eine offene Pharmakokinetik-Studie zur Untersuchung der Plasmakonzentration von Latanoprostsäure durchgeführt. Alle Altersgruppen

Tabelle: IOD-Senkung (mmHg) in Woche 12 nach Therapiegruppe und Eingangsdiagnose				
	Latanoprost n = 53		Timolol n = 54	
Durchschnittlicher Ausgangswert (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Veränderung gegenüber dem durchschnittlichen Ausgangswert in Woche 12† (SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-Wert vs. Timolol	0,2056			
	PCG n = 28	Nicht-PCG n = 25	PCG n = 26	Nicht-PCG n = 28
Durchschnittlicher Ausgangswert (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Veränderung gegenüber dem durchschnittlichen Ausgangswert in Woche 12† (SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-Wert vs. Timolol	0,6957	0,1317		

SE: Standardfehler

†: Adjustierte Schätzung auf Basis des Kovarianzanalyse-Modells (ANCOVA).

wurden über mindestens 2 Wochen mit 1 Tropfen Latanoprost 50 Mikrogramm/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-mal so hoch. Der breite Sicherheitsbereich für systemische Nebenwirkungen blieb jedoch erhalten (siehe Abschnitt 4.9). Über alle Altersgruppen hinweg betrug die Zeit bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels im Durchschnitt 5 Minuten nach der Applikation. Die mediane Plasmahalbwertszeit war kurz (< 20 Minuten) und bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten ähnlich. Sie führte im Steady-state zu keiner Akkumulation von Latanoprostsäure im systemischen Kreislauf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sowohl die okuläre als auch die systemische Toxizität von Latanoprost wurden an mehreren Tierspezies untersucht. Im Allgemeinen wird Latanoprost gut vertragen. Zwischen der klinisch am Auge verabreichten Dosis und systemischer Toxizität besteht ein Sicherheitsfaktor von mindestens 1.000. Hohe Dosen von Latanoprost, die etwa dem 100-fachen der klinischen Dosis pro kg Körpergewicht entsprechen, führten nach intravenöser Verabreichung an nicht anästhesierte Affen zu einer Erhöhung der Atemfrequenz, die wahrscheinlich auf eine kurz andauernde Konstriktion der Bronchien zurückzuführen war. Aus tierexperimentellen Studien ergibt sich kein Hinweis auf eine sensibilisierende Wirkung von Latanoprost.

Bei Kaninchen und Affen wurden unter einer Dosierung von bis zu 100 Mikrogramm/Auge/Tag keine toxischen Wirkungen am Auge beobachtet (klinische Dosis: etwa 1,5 Mikrogramm/Auge/Tag). Jedoch verursachte Latanoprost bei Affen eine verstärkte Pigmentierung der Iris.

Der Mechanismus, der der verstärkten Pigmentierung zugrunde liegt, scheint eine erhöhte Melaninproduktion in den Melanozyten der Iris zu sein. Proliferative Veränderungen wurden nicht beobachtet. Die Veränderungen

der Irisfarbe sind möglicherweise dauerhaft.

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Latanoprost am Auge haben Dosen von 6 Mikrogramm/Auge/Tag ein vermehrtes Auftreten von Fissuren der Lider verursacht. Dieser reversible Effekt trat in Dosen oberhalb der klinischen Dosis auf und wurde beim Menschen nicht beobachtet.

Latanoprost zeigte negative Ergebnisse in Rückmutationstests bei Bakterien und Genmutationen im Mauslymphom- und im Mausmikronukleustest. *In vitro* wurden an humanen Lymphozyten Chromosomenaberrationen beobachtet. Vergleichbare Wirkungen zeigten sich mit Prostaglandin $F_{2\alpha}$, einem natürlichen Prostaglandin, was auf einen stoffklassenspezifischen Effekt hinweist.

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

In tierexperimentellen Studien wurde keinerlei Einfluss von Latanoprost auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet. Eine Embryotoxizitätsstudie an Ratten ergab unter intravenösen Dosen (5,50 und 250 Mikrogramm/kg/Tag) von Latanoprost keine embryotoxischen Wirkungen. Dagegen zeigten sich beim Kaninchen in Dosen von 5 Mikrogramm/kg/Tag und darüber embryonale Effekte.

Die Dosis von 5 Mikrogramm/kg/Tag (etwa das 100-fache der klinischen Dosis) bewirkte eine signifikante embryofetale Toxizität, die durch eine erhöhte Inzidenz von späten Resorptionen und Aborten sowie ein geringeres Geburtsgewicht gekennzeichnet war.

Teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogolglycerolhydroxystearat 40 (Ph. Eur.)
Natriumchlorid (Ph. Eur.)
Natriumedetat (Ph. Eur.)
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat

Dinatriumhydrogenphosphat
Salzsäure und/oder Natriumhydroxid-Lösung
(zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass beim Mischen von Thiomersal-haltigen Augentropfen mit Latanoprost eine Ausfällung stattfindet. Wenn solche Arzneimittel in Kombination mit Latanoprost angewendet werden, sind die Augentropfen im Abstand von mindestens 5 Minuten anzuwenden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch 4 Wochen. Es sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Flaschen: Nicht über 25 °C lagern.

Informationen zu den Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Vizilatan wird ausgeliefert als eine 2,5 ml klare, farblose Lösung (entsprechend etwa 80 Tropfen) in einem weißen 5 ml-Mehrdosisbehältnis (HDPE) mit Dosierpumpe (PP, HDPE, LDPE) und orangefarbenem Druckzylinder sowie HDPE-Verschlusskappe im Umkarton.

Packungsgrößen: Umkarton mit 1, 3 oder 4 Flaschen à 2,5 ml Lösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Anwendung

Siehe Tabelle

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

7. INHABER DER ZULASSUNG


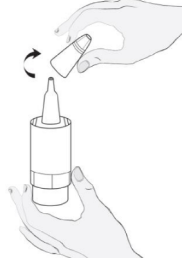


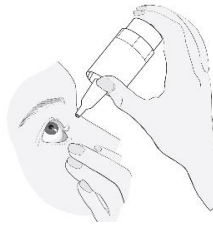
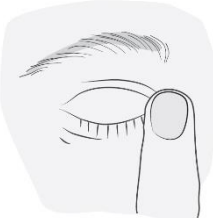
Bausch + Lomb Ireland Limited
3013 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24, D24PPT3
Irland

Im Mitvertrieb

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

2203686.00.00

 <p>1a</p>  <p>1b</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nehmen Sie die Flasche aus dem Umkarton heraus (Abbildung 1a) und schreiben Sie das Öffnungsdatum in das dafür vorgesehene Feld auf dem Etikett der Flasche und auf dem Umkarton. • Nehmen Sie die Tropfflasche und legen Sie einen Spiegel bereit. • Waschen Sie Ihre Hände. • Schrauben Sie die Verschlusskappe ab (Abbildung 1b).
 <p>2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Halten Sie die Flasche mit der Spitze nach unten zwischen dem Daumen am oberen Rand und den anderen Fingern am Boden der Flasche. Drücken Sie vor der ersten Anwendung wiederholt 15-mal auf die Dosierpumpe (Abbildung 2). Ein mögliches weißliches Aussehen der Tropfen sollte keinen Anlass zur Sorge geben.
 <p>3</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Legen Sie Ihren Kopf oder den Kopf Ihres Kindes in den Nacken. Ziehen Sie das Unterlid vorsichtig mit einem sauberen Finger nach unten, bis sich ein Spalt zwischen Lid und Auge bildet. Tropfen Sie hier ein (Abbildung 3). • Führen Sie dazu die Tropferspitze möglichst nah an das Auge heran. Verwenden Sie den Spiegel, wenn dies das Eintropfen erleichtert.
 <p>4</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Berühren Sie weder das Auge, das Augenlid noch die Augen-umgebung oder andere Oberflächen mit der Tropferspitze, um eine Verunreinigung der Lösung zu vermeiden. • Drücken Sie vorsichtig auf den Boden der Flasche, bis sich ein Tropfen des Arzneimittels löst (Abbildung 4). • Wenn ein Tropfen Ihr Auge verfehlt, wiederholen Sie den Vorgang erneut.
 <p>5</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Drücken Sie nach der Anwendung des Arzneimittels 1 Minute lang mit dem Finger leicht auf den inneren Augenwinkel neben der Nase (Abbildung 5). Auf diese Weise wird die Aufnahme des Arzneimittels in den übrigen Körper vermindert.
	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn Sie die Tropfen für beide Augen anwenden, wiederholen Sie die gleichen Schritte am anderen Auge. • Schrauben Sie die Verschlusskappe sofort nach Gebrauch wieder fest auf die Flasche. • Verwenden Sie jeweils nur eine Flasche zur selben Zeit. Öffnen Sie die Verschlusskappe erst unmittelbar vor dem Gebrauch. • Vier Wochen nach Anbruch der Flasche müssen Sie die Augentropfen entsorgen und eine neue Flasche verwenden, um Infektionen zu vermeiden.

Vizilatan®

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. September 2020

10. STAND DER INFORMATION

10.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

BAUSCH + LOMB

Dr. Mann Pharma

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

