

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Catiolanze 50 Mikrogramm/ml Augentropfen, Emulsion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Augentropfen, Emulsion enthält 50 Mikrogramm Latanoprost.

Ein Einzeldosisbehältnis mit 0,3 ml Augentropfen, Emulsion enthält 15 Mikrogramm Latanoprost.

1 Tropfen enthält etwa 1,65 Mikrogramm Latanoprost.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Emulsion enthält 0,05 mg Cetalkoniumchlorid (siehe Abschnitt 4.4)

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Emulsion

Die Emulsion ist eine weiße Flüssigkeit mit einem pH-Wert von 4,0–5,5 und einer Osmolalität von 250–310 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Catiolanze wird angewendet zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension.

Catiolanze wird angewendet zur Senkung des erhöhten IOD bei Kindern ab einem Alter von 4 Jahren und bei Jugendlichen mit erhöhtem IOD und kindlichem Glaukom.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Catiolanze kann bei pädiatrischen Patienten ab 4 Jahren genauso dosiert werden wie bei Erwachsenen.

Die empfohlene Therapie ist 1 Tropfen täglich in den Bindehautsack des erkrankten Auges. Eine optimale Wirkung wird erreicht, wenn Catiolanze am Abend angewendet wird.

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

Versäumte Dosis

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Catiolanze bei Kindern unter 4 Jahren ist bisher nicht erwiesen, da keine Daten für diese Formulierung (Emulsion) vorliegen. Zurzeit vorliegende Sicherheitsdaten für den Wirkstoff Latanoprost werden in Abschnitt 4.8 und 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

Nur zur Einmalanwendung.

Ein Einzeldosisbehältnis enthält ausreichend Augentropfen für die Behandlung beider Augen.

Wie bei anderen Augentropfen auch wird empfohlen, den Tränensack unter dem inneren Augenwinkel für 1 Minute zu kom-

primieren (punktuellem Verschluss), um eine eventuelle systemische Resorption zu minimieren. Dies sollte unmittelbar nach jeder Anwendung erfolgen.

Kontaktlinsen sollten vor dem Eintropfen von Catiolanze herausgenommen und erst nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden.

Bei einer Therapie mit verschiedenen topischen Ophthalmika müssen diese im Abstand von mindestens 5 Minuten angewendet werden. Catiolanze sollte zuletzt angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel ist eine sterile weiße Flüssigkeit, die kein Konservierungsmittel enthält. Die Flüssigkeit aus einem einzelnen Einzeldosisbehältnis ist unmittelbar nach dem Öffnen in das/die betroffene(n) Auge(n) anzuwenden. Da die Sterilität nach dem Öffnen des Einzeldosisbehältnisses nicht aufrechterhalten werden kann, müssen etwaige Reste sofort nach der Anwendung verworfen werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden:

- den Kontakt zwischen der Tropferspitze und dem Auge oder den Augenlidern zu vermeiden
- die Augentropfen, Emulsion sofort nach Anbruch des Einzeldosisbehältnisses anzuwenden und die Einzeldosis nach der Anwendung zu verwerfen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungVeränderung der Augenfarbe

Catiolanze 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 unter Latanoprost 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 2. oder 3. Jahr beobachtet und überhaupt nicht nach dem 4. Behandlungsjahr. Die Progressionsrate einer Iripigmentierung 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 ausgewertet. In einer offenen Verträglichkeitsstudie zu Latanoprost über 5 Jahre entwickelten 33 % der Patienten eine Iripigmentierung (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 Iripigmentierung nur selten beobachtet.

Die Veränderung der Augenfarbe unter Latanoprost-Behandlung 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 Latanoprost-Behandlung wurde keine weitere Zunahme der Pigmentierung beobachtet. Sie wurde bisher in klinischen Studien weder mit anderen Symptomen noch mit pathologischen Veränderungen in Verbindung gebracht.

Nävi oder Epheliden (Sommersprossen) der Iris wurden durch die Latanoprost-Behandlung nicht verändert. In klinischen Studien wurde unter Latanoprost bisher keine Pigmentansammlung im Trabekelwerk oder an anderer Stelle in der Vorderkammer des Auges beobachtet. Die 5-jährige klinische Erfahrung mit Latanoprost zeigte bisher keine negativen klinischen Folgen der Iripigmentierung, und die Behandlung mit Catiolanze kann auch bei Auftreten einer Iripigmentierung fortgesetzt werden. Die Patienten sollten jedoch regelmäßig untersucht werden. Wenn die klinische Situation es rechtfertigt, kann die Behandlung mit Catiolanze abgebrochen werden.

Chronisches Winkelblockglaukom

Beim chronischen Winkelblockglaukom, bei pseudophaken Patienten mit Offenwinkelglaukom und beim Pigmentglaukom sind die Erfahrungen mit Latanoprost begrenzt. Beim entzündlich bedingten Glaukom, beim Neovaskularisationsglaukom oder bei entzündlichen Prozessen am Auge liegen keine Erfahrungen mit Latanoprost vor. Latanoprost hat keine oder nur geringe Wirkung auf die Pupille. Erfahrungen über den Einsatz von Latanoprost beim akuten Winkelblockglaukom fehlen.

Catiolanze sollte daher in diesen Situationen bis zum Vorliegen weiterer Untersuchungsergebnisse nur mit Vorsicht angewendet werden.

Kataraktchirurgie

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

Anamnestiche bekannte Keratitis herpetica, aphake und pseukophake Patienten

Catiolanze 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.

Makulaödem und zystoides Makulaödem

Über Makulaödeme wurde unter Latanoprost berichtet (siehe Abschnitt 4.8), vorwiegend bei aphaken Patienten, pseudophaken Patienten mit gerissener Hinterkapsel oder mit Vorderkammerlinse oder bei Patienten mit

bekanntesten 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 Catiolanze mit Vorsicht angewendet werden.

Iritis/Uveitis

Catiolanze ist bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten einer Iritis/Uveitis mit Vorsicht anzuwenden.

Patienten mit Asthma

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

Periorbitale Hautentfärbung

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

Veränderung der Wimpern

Durch Latanoprost können sich allmählich die Wimpern und Flaumhaare am behandelten Auge und in dessen Umgebung verändern. Es kann zu Veränderungen wie längeren, dickeren oder mehr Wimpern oder Haaren sowie deren erhöhter Pigmentierung kommen, und das Wachstum der Wimpern kann fehlergerichtet sein. Derartige Veränderungen an den Wimpern sind nach Absetzen der Latanoprost-Behandlung reversibel.

Sonstige

Die gleichzeitige Anwendung von Latanoprost mit Prostaglandinen, Prostaglandin-Analoga oder Prostaglandin-Derivaten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Catiolanze enthält Cetalkoniumchlorid, das Augenreizungen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Erwachsenen wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Es gibt Berichte über paradoxe Erhöhungen des IOD nach der gleichzeitigen Gabe von zwei Prostaglandinanaloga am Auge. Daher wird die Anwendung von zwei oder mehreren Prostaglandinen, Prostaglandin-Analoga oder Prostaglandin-Derivaten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung dieses Arzneimittels in der Schwangerschaft ist nicht belegt. Es weist möglicherweise unerwünschte Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft, auf das Ungeborene oder das Neugeborene auf. Catiolanze darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Latanoprost und dessen Metaboliten können in die Muttermilch übergehen. Deswegen sollte Catiolanze bei stillenden Frauen nicht angewendet oder es sollte abgestillt werden.

Fertilität

In Tierstudien zeigte sich, dass Latanoprost keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

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

Catiolanze hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wie bei anderen Augenarzneimitteln kann die Anwendung von Catiolanze vorübergehend zu verschwommenem Sehen führen. Bis sich dies wieder normalisiert hat, sollten Patienten nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Spezifische Sicherheitsdaten für Catiolanze liegen von 330 Patienten vor. Die häufigsten Nebenwirkungen waren okuläre Hyperämie (1,6%) und Bindehauthyperämie (1,0%). Während der spezifischen Studien für Catiolanze traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf.

Daten zur Langzeitsicherheit liegen aus einer Phase-III-Studie vor, in welcher 118 Patienten für mindestens 360 Tage Catiolanze erhielten. Das langfristige Sicherheitsprofil unterschied sich nicht von dem während der ersten drei Monate der Behandlung beobachteten. Die häufigsten okulären Nebenwirkungen, die während der Langzeitanwendung gemeldet wurden, waren okuläre und Bindehauthyperämie (4,4%), anomale Empfindung im Auge (2,2%) und Wimpernwachstum (2,2%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachstehende Tabelle beschreibt Nebenwirkungen für konservierte Latanoprost-Augentropfen, Lösung, aus klinischen Studien und Daten nach dem Inverkehrbringen. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Catiolanze Augentropfen, Emulsion mit

einer anderen Häufigkeit beobachtet wurden, sind in der Tabelle mit † gekennzeichnet. Bei der Bewertung der 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) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Es liegen keine Informationen vor.

Kinder und Jugendliche

In 2 klinischen Kurzzeitstudien (≤ 12 Wochen) bei 93 Kindern (25 bzw. 68 Kinder), die mit konservierten Latanoprost Augentropfen, Lösung behandelt wurden, 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 Abschnitte 4.2 und 5.1). Bei den Nebenwirkungen, die bei mit konserviertem Latanoprost behandelten Kindern häufiger als bei Erwachsenen gesehen wurden, handelte es sich um Nasopharyngitis und Fieber.

Catiolanze wurde nicht spezifisch bei Kindern und Jugendlichen untersucht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung ist nach okulärer Anwendung unwahrscheinlich. Eine etwaige Überdosierung sollte symptomatisch behandelt werden.

Symptome

Bei Überdosierung von Latanoprost nach okulärer Anwendung können okuläre Reizungen und Bindehauthyperämien auftreten. Darüber hinaus sind keine weiteren okulären Nebenwirkungen bekannt.

Behandlung

Eine Überdosierung dieses Arzneimittels sollte symptomatisch behandelt werden.

Kinder und Jugendliche

Die oben beschriebenen Grundsätze gelten auch für die Behandlung von Überdosierungen bei Kindern und Jugendlichen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Glaukommittel und Myotika
ATC-Code: S01EE01

Systemorganklasse	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 $< 1/10\ 000$
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Keratitis herpetica*§	
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen*; Benommenheit*		
Augenerkrankungen	Hyperpigmentierung der Iris	Leichte bis mittelschwere Bindehauthyperämie [¥] ; Augenreizung (Brennen, Sandgefühl, Jucken, Stechen, Fremdkörpergefühl und anomale Empfindung) [¥] ; Keratitis punctata, meist ohne Symptome; Augenschmerzen; Photophobie; Bindehautentzündung*	Augenlidödem [¥] ; Veränderungen der Wimpern und Flaumhaare am Augenlid (erhöhte Länge, Dicke, Pigmentierung und Anzahl der Wimpern) [¥] ; Blepharitis [¥] ; trockenes Auge; Keratitis [¥] , verschwommenes Sehen [¥] , Makulaödem einschließlich zystoides Makulaödem*, Uveitis*	Iritis*, Hornhautödem*, Hornhauterosion, periorbitales Ödem, Trichiasis*, Distichiasis, Iriszyste*§, lokal begrenzte Hautreaktionen auf dem Augenlid, Dunkelfärbung der Lidhaut; Pseudo-Pemphigoid der Bindehaut*§	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*	Verstärkung von bestehendem Asthma	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Erbrechen, Übelkeit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ausschlag	Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Myalgie*, Arthralgie*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Brustschmerzen*		

* UAW nach dem Inverkehrbringen

§ Berechnung der UAW-Frequenz gemäß „Dreierregel“

¥ UAW-Häufigkeit geschätzt aus Studien spezifisch für Catiolanze Augentropfen, Emulsion

Wirkmechanismus

Der Wirkstoff Latanoprost, ein Prostaglandin-F2 α -Analogon, ist ein selektiver prostanoider FP-Rezeptor-Agonist, der den IOD durch Steigerung des Kammerwasserabflusses senkt.

Studien zeigten, dass der Hauptwirkmechanismus ein gesteigerter uveoskleraler Abfluss ist. Auch wurde eine gewisse Steigerung des Kammerwasserabflusses durch einen verminderten trabekulären Abflusswiderstand beschrieben.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Senkung des IOD beginnt etwa 3 bis 4 Stunden nach der Anwendung und erreicht die maximale Wirkung nach 8 bis 12 Stunden. Die Verminderung des IOD hält mindestens 24 Stunden an. Klinische Zulassungsstudien haben die Wirksamkeit von Latanoprost als Monopräparat gezeigt. Zusätzlich wurden klinische Studien zur Kombinationstherapie durchgeführt. Diese beinhalten Studien, die zeigen, dass Latanoprost in Kombination mit β -adrenergen Antagonisten (Timolol) wirksam ist. Kurzzeitstudien (1 bis 2 Wochen) deuten darauf hin, dass Latanoprost in Kombination mit adrenergen Ago-

nisten (Dipivalyl-Epinephrin) oder oralen Carboanhydrasehemmern (Acetazolamid) additiv und mit cholinergen Agonisten (Pilocarpin) zumindest teilweise additiv wirkt.

Latanoprost beeinflusst die Kammerwasserproduktion nicht signifikant. Für Latanoprost konnte kein Einfluss auf die Blut-Kammerwasser-Schranke festgestellt werden. Während einer Kurzzeitbehandlung verursachte Latanoprost beim Menschen keinen Fluoreszein-Austritt in den Hinterabschnitt von pseudophaken Augen. In klinischen Dosierungen wurden keine signifikanten Wirkungen von Latanoprost auf das kardiovaskuläre oder das respiratorische System beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Catiolanze wurde in einer pivotalen Phase-III-Studie untersucht.

In einer randomisierten, kontrollierten, einfach verblindeten Phase-III-Studie zur Nichtunterlegenheit wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Catiolanze Augentropfen, Emulsion im Vergleich zu Benzalkoniumchlorid-haltigen Latanoprost Augentropfen, Lösung bei 386 Erwachsenen mit Offenwinkel-

glaukom oder okulärer Hypertension untersucht. Primärer Endpunkt war die Veränderung des Spitzen- und Talwerts des Augeninnendrucks gegenüber dem Ausgangswert in den Behandlungsgruppen über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen mit einer vorgegebenen Nichtunterlegenheitsmarge von 1,5 mmHg. Die demografischen und krankheitsbezogenen Merkmale zu Studienbeginn waren in den beiden Gruppen vergleichbar, das Durchschnittsalter (SD) lag bei 63,1 Jahren (11,16). Die Mehrheit (61,5 %) der Teilnehmer waren Frauen und 96,4 % waren weiß. 75,8 % (n = 291) der Patienten hatten ein primäres Offenwinkelglaukom und 21,1 % (n = 81) okuläre Hypertension; die übrigen hatten ein Glaukom bei Pseudoexfoliation (2,1 %) und ein Pigmentglaukom (1,0 %).

Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt wurde erreicht, da die Nichtunterlegenheit von Catiolanze gegenüber konserviertem Latanoprost 0,005 % Lösung in Woche 12 nachgewiesen wurde (siehe Tabelle 1). Die LSM-Behandlungsdifferenz zwischen der Catiolanze-Gruppe und der Gruppe mit der konservierten Latanoprost-Lösung zu den Spitzen- und Talzeit-

punkten betrug -0,6 (95 %-KI -1,2; -0,1) bzw. -0,5 (95 %-KI -1,0; 0,1).

Als sekundärer Hauptendpunkt wurde die Veränderung des CFS (Fluorescein-Anfärbbarkeit der Hornhaut)-Werts in Woche 12 bei Teilnehmern mit einem CFS-Wert ≥ 1 auf der modifizierten Oxford-Skala bewertet. Catiolanze zeigte eine Überlegenheit gegenüber der Kontrollgruppe in Bezug auf die Verbesserung des CFS-Werts in Woche 12.

Siehe Tabelle 1 und Abbildung

Kinder und Jugendliche

Catiolanze Augentropfen, Emulsion wurde nicht spezifisch bei Kindern und Jugendlichen untersucht.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von konservierten Latanoprost Augentropfen, Lösung wurden bei pädiatrischen Patienten nachgewiesen. 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 IOD 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 IODs in Woche 12 der Studie gegenüber dem Ausgangswert galt als primärer Wirksamkeitseindpunkt. Die durchschnittliche Senkung des IODs 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 IODs in Woche 12 in der Latanoprost-Gruppe ähnlich der in der Timolol-Gruppe. Die Wirksamkeitsdaten 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 Glaukom (PCG) war die Senkung des IODs 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 IOD zeigten sich nach der 1. Behandlungswoche (siehe Tabelle 2) und sie hielten, wie bei den Erwachsenen auch, über den 12-wöchigen Studienzeitraum an.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 5

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

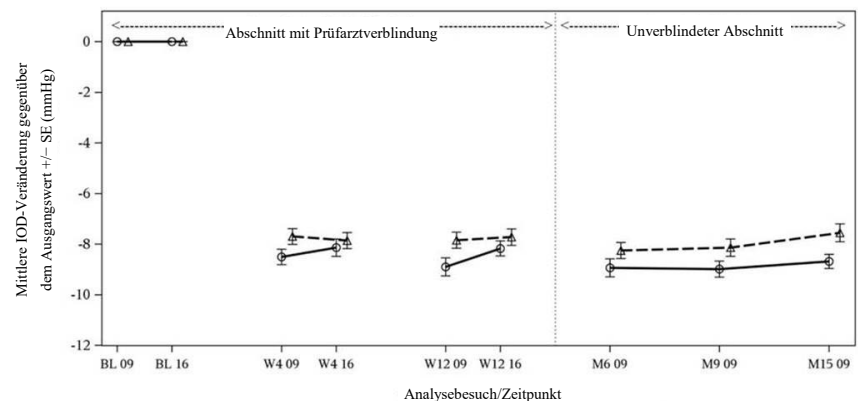
Tabelle 1 Wirksamkeitsergebnisse: Beobachtete Fälle im MMRM (untersuchtes Auge, Full-Analysis-Set)

Endpunkt (Bewertung in Woche 12)	Ergebnis	Catiolanze (N = 192)	Konservierte Latanoprost Lösung (N = 192)
Primärer Endpunkt IOD-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert	9-Uhr-Bewertung		
	N	188	189
	LSM (SE)	-8,8 (0,25)	-8,2 (0,26)
	95 %-KI der Differenz	-1,2, -0,1	
	16-Uhr-Bewertung		
Sekundärer Hauptendpunkt CFS-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten mit einem CFS-Ausgangswert ≥ 1	N	186	188
	LSM (SE)	-8,6 (0,24)	-8,1 (0,25)
	95 %-KI der Differenz	-1,0; 0,1	
	N	80	86
	LSM (SE)	-0,71 (0,069)	-0,41 (0,077)
95 %-KI der Differenz	-0,46; -0,13		
p-Wert	0,0006		

CFS, Fluorescein-Anfärbbarkeit der Hornhaut (Corneal fluorescein staining); KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patienten; LSM, Kleinste-Quadrate-Mittelwert (least-square-mean); MMRM, gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (mixed-effects model for repeated measures); SE, Standardfehler (standard error)

Ausgewertet werden alle Patienten im Full-Analysis-Set mit einem CFS-Ausgangswert ≥ 1 . Die statistische Signifikanz ($p \leq 0,05$) ist fett gedruckt.

Abbildung Wirksamkeitsergebnisse: Mittlere IOD-RAW-Änderung gegenüber dem Ausgangswert mit SE nach Analysebesuch und Zeitpunkt (untersuchtes Auge, unverbundene Population)



09/16 = 9/16 Uhr; AW = Ausgangswert; IOD = Augeninnendruck (intraokulärer Druck); M = Monat; SE = Standardfehler (standard error); W = Woche

Resorption

Die Vorstufe wird gut durch die Kornea absorbiert. Sämtliches ins Kammerwasser gelangendes Latanoprost wird während der Hornhautpassage hydrolysiert und damit aktiviert.

Verteilung

Untersuchungen mit Latanoprost beim Menschen weisen darauf hin, dass die maximale Konzentration im Kammerwasser etwa 2 Stunden nach der topischen Anwendung 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 erreichen den hinteren Augenabschnitt.

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. 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 IOD und Glaukom wurde eine offene Pharmakokinetikstudie zur Untersuchung der Plasmakonzentration von Latanoprost durchgeführt. Alle Altersgruppen wurden

Tabelle 2: Senkung des IODs (mmHg) in Woche 12 nach Therapiegruppe und Eingangsdiagnose

	Latanoprost (n = 53)		Timolol (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 (n = 28)	Non-PCG (n = 25)	PCG (n = 26)	Non-PCG (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)

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 Abschnitt 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 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 Latanoprost-Dosen, die etwa dem 100-Fachen der klinischen Dosis 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 Latanoprost-Dosen von bis zu 100 Mikrogramm/Auge/Tag keine toxischen Wirkungen beobachtet (klinische Dosis: 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 Irisfarbe sind möglicherweise dauerhaft.

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Latanoprost am Auge haben Latanoprost-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.

In einer 28-tägigen Studie zur Augentoxizität zeigte die Verabreichung von Catiolanze zweimal täglich über 28 Tage bei Kaninchen keine signifikanten lokalen oder systemischen toxischen Wirkungen. Die Plasmakonzentrationen von Latanoprostsäure waren 15 Minuten nach der letzten Instillation von Catiolanze vernachlässigbar.

Latanoprost zeigte negative Ergebnisse in Rückmutationstests in Bakterien, im Mauslymphom- und im Mausmikronukleustest. *In vitro* wurden an humanen Lymphozyten Chromosomenaberrationen beobachtet. Ähnliche Wirkungen wurden mit Prostaglandin F2α, einem natürlichen Prostaglandin, beobachtet, was auf einen stoffklassenspezifischen Effekt hinweist.

Zusätzliche Mutagenitätsstudien an Ratten (unplanmäßige 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 Dosen von 5, 50 und 250 Mikrogramm/kg/Tag intravenös verabreicht. Dagegen zeigten sich bei Kaninchen bei 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 sichtbare embryofötale 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

- Mittelkettige Triglyceride
- Cetalkoniumchlorid
- Polysorbat 80
- Glycerol
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Dieses Arzneimittel ist eine sterile weiße Flüssigkeit ohne Konservierungsmittel. Die Sterilität kann nach dem Öffnen des Einzeldosisbehältnisses nicht aufrechterhalten werden.
Entsorgen Sie alle einzelnen, geöffneten Einzeldosisbehältnisse sofort nach Gebrauch.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Nach dem Öffnen des Aluminiumbeutels sollten die Einzeldosisbehältnisse im Beutel aufbewahrt werden, um eine Verdunstung zu vermeiden und um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzeldosisbehältnisse aus Polyethylen niedriger Dichte in einem versiegelten Aluminium-Polyethylen-Folienbeutel.

Jedes Einzeldosisbehältnis enthält 0,3 ml. Ein Beutel enthält 5 Einzeldosisbehältnisse.

Packungsgrößen: 30, 60, 90 oder 120 Einzeldosisbehältnisse.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finnland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

- EU/1/23/1763/001
- EU/1/23/1763/002
- EU/1/23/1763/003
- EU/1/23/1763/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. November 2023

10. STAND DER INFORMATION

02/2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

