



Xalatan® 50 Mikrogramm/ml Augentropfen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xalatan® 50 Mikrogramm/ml Augentropfen
Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

100 ml Augentropfen, Lösung enthalten
5 mg Latanoprost.

1 Tropfen enthält etwa 1,5 Mikrogramm
Latanoprost.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Benzalkoniumchlorid 0,02 % (m/v) ist als
Konservierungsmittel enthalten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Die Lösung ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Senkung des erhöhten Augeninnen-
drucks (IOD) bei Patienten mit Offenwinkel-
glaukom und bei okulärer Hypertension

Zur Senkung des erhöhten Augeninnen-
drucks bei Kindern mit erhöhtem Augen-
innendruck und kindlichem Glaukom

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

**Erwachsene (einschließlich älterer Pa-
tienten)**

Die empfohlene Therapie ist 1 Tropfen täg-
lich in den Bindehautsack des erkrankten
Auges. Eine optimale Wirkung wird erreicht,
wenn Xalatan am Abend verabreicht wird.

Xalatan sollte nur einmal täglich verabreicht
werden, da eine häufigere Verabreichung die
augendrucksenkende Wirkung vermindert.

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

Um eine eventuelle systemische Resorption
zu minimieren, wird, wie bei anderen Augen-
tropfen auch, empfohlen, den Tränensack
unter dem inneren Augenwinkel für 1 Minute
zu komprimieren (punktueller Verschluss).
Dies sollte unmittelbar nach jeder Instillation
erfolgen.

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

Bei einer Therapie mit verschiedenen topi-
schen Ophthalmika sollten diese jeweils im
Abstand von mindestens 5 Minuten verab-
reicht werden.

Kinder und Jugendliche

Xalatan Augentropfen können bei Kindern
genauso dosiert werden wie bei Erwachse-
nen. Für Frühgeborene (Gestationsalter
< 36 Wochen) liegen keine Daten vor. Für
die Altersgruppe < 1 Jahr (4 Patienten) lie-
gen nur sehr begrenzt Daten vor (siehe Ab-
schnitt 5.1).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Xalatan kann durch Zunahme des braunen
Pigmentanteils der Iris die Augenfarbe
langsam verändern. Die Patienten sollten vor
Behandlungsbeginn über mögliche dauer-
hafte Veränderungen ihrer Augenfarbe in-
formiert werden. Eine unilaterale Behand-
lung kann eine bleibende Heterochromie
zur Folge haben.

Die Veränderung der Augenfarbe wurde
vorwiegend bei Patienten mit gemischtfar-
biger Iris, d. h. blau-braun, grau-braun, gelb-
braun oder grün-braun, beobachtet. In Stu-
dien zu Latanoprost setzte die Veränderung
im Allgemeinen innerhalb der ersten 8 Be-
handlungsmonate 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 ausgewertet. In einer
offenen Verträglichkeitsstudie zu Latano-
prost über 5 Jahre entwickelten 33% der
Patienten eine Irispigmentierung (siehe Ab-
schnitt 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 be-
obachtet 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 strom-
alen 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 beob-
achtet. Bisher war sie in klinischen Studien
weder von anderen Symptomen noch von
pathologischen Veränderungen begleitet.

Nävi oder Epheliden (Sommersprossen) der
Iris wurden durch die Behandlung nicht ver-
ändert. In klinischen Studien wurde bisher
keine Pigmentansammlung im Trabekelwerk
oder an anderer Stelle in der Vorderkammer
des Auges beobachtet. Die 5-jährige klini-
sche Erfahrung zeigte bisher keine negativen
klinischen Folgen der Irispigmentierung,
und die Behandlung mit Xalatan kann auch
bei Auftreten einer Irispigmentierung fort-
gesetzt werden. Die Patienten sollten je-
doch regelmäßig untersucht werden. Wenn
die klinische Situation es rechtfertigt, kann
die Behandlung mit Xalatan abgebrochen
werden.

Beim chronischen Winkelblockglaukom, bei
pseudophaken Patienten mit Offenwinkel-
glaukom und beim Pigmentglaukom sind
die Erfahrungen mit Xalatan begrenzt. Beim
entzündlich bedingten Glaukom, beim
Neovaskularisationsglaukom oder bei ent-
zündlichen Prozessen am Auge liegen keine
Erfahrungen vor.

Xalatan hat keine oder nur geringe Wirkung
auf die Pupille. Erfahrungen über den Ein-
satz von Xalatan beim akuten Winkelblock-
glaukom fehlen. Xalatan sollte daher in
diesen Situationen bis zum Vorliegen weite-
rer Untersuchungsergebnisse nur mit Vor-
sicht angewendet werden.

Zum perioperativen Einsatz von Xalatan in
der Kataraktchirurgie liegen nur begrenzte
Erfahrungen vor. Xalatan ist bei diesen Pa-
tienten mit Vorsicht anzuwenden.

Xalatan ist mit Vorsicht anzuwenden bei
Patienten mit Keratitis herpetica in der
Anamnese. Die Anwendung sollte vermieden
werden bei Fällen von aktiver Herpes-sim-
plex-Keratitis und bei Patienten mit rezidivie-
render 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 Vorder-
kammerlinse oder bei Patienten mit be-
kannten Risikofaktoren für das Auftreten
eines zystoiden Makulaödems (z. B. diabe-
tische Retinopathie oder Netzhautvenen-
thrombosen). Bei aphaken Patienten,
pseudophaken Patienten mit gerissener
Hinterkapsel oder mit Vorderkammerlinse
oder bei Patienten mit bekannten Risiko-
faktoren für das Auftreten eines zystoiden
Makulaödems sollte Xalatan mit Vorsicht
angewendet werden.

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

Erfahrungen bei Patienten mit Asthma liegen
begrenzt vor, jedoch wurde nach Marktein-
führung in einigen Fällen über Verstärkung
von bestehendem Asthma und/ oder Atem-
not berichtet. Daher müssen Asthma-Pa-
tienten mit Vorsicht behandelt werden, bis
weitere Erfahrungen vorliegen (siehe auch
Abschnitt 4.8).

Eine periorbitale Entfärbung der Haut wurde,
vorwiegend bei Patienten japanischer Her-
kunft, 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 Xalatan reversibel war.

Durch Latanoprost können sich allmählich
die Wimpern und Flaumhaare am behan-
delten Auge und in dessen Umgebung ver-
ändern. Es kann zu Veränderungen wie
längeren, dickeren oder mehr Wimpern oder
Haaren sowie deren erhöhter Pigmentierung
kommen, und das Wachstum der Wimpern
kann fehlgerichtet sein. Derartige Verände-
rungen an den Wimpern sind nach Abset-
zen der Behandlung reversibel.

Xalatan enthält Benzalkoniumchlorid, das
üblicherweise als Konservierungsmittel in

Xalatan® 50 Mikrogramm/ml Augentropfen



ophthalmologischen Präparaten verwendet wird. Zu Benzalkoniumchlorid wurde über punktförmige und/ oder toxisch-ulzerative Keratopathien berichtet, es kann Irritationen am Auge verursachen und ist dafür bekannt, dass es weiche Kontaktlinsen verfärbt. Patienten mit trockenem Auge oder eingeschränkter Hornhautfunktion sollten bei häufiger oder längerer Anwendung von Xalatan sorgfältig überwacht werden. Kontaktlinsen können Benzalkoniumchlorid absorbieren und sollten daher vor dem Eintropfen von Xalatan herausgenommen und nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

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 Arzneimitteln 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 Prostaglandinen, Prostaglandin-Analoga oder Prostaglandin-Derivaten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Xalatan in der Schwangerschaft ist nicht belegt. Xalatan weist möglicherweise unerwünschte Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft, auf das Ungeborene oder das Neugeborene auf. Xalatan sollte deshalb in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Latanoprost und dessen Metaboliten können in die Muttermilch übergehen. Deswegen sollte Xalatan bei stillenden Frauen nicht angewendet werden oder stillende Frauen sollten abstillen.

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 Xalatan zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung der Sicht führen. Bis sich dies wieder normalisiert hat, sollte der Patient nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

a. 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 Iripigmentierung (siehe Abschnitt 4.4). Weitere Nebenwirkungen am Auge sind im Allgemeinen von vorübergehender Dauer und treten bei der Anwendung der Dosis auf.

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 3

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Es liegen keine Informationen vor.

d. 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.

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

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

Sollte Xalatan unbeabsichtigt verschluckt werden, können folgende Informationen von Nutzen sein: 1 Flasche enthält 125 Mikrogramm Latanoprost. Mehr als 90 % werden während der ersten Leberpassage metabolisiert. Eine intravenöse Infusion von 3 Mikrogramm/kg verursachte bei gesunden Probanden 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 Herz-Kreislauf-System beobachtet werden konnten.

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

Eine Überdosierung von Xalatan sollte symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Der Wirkstoff Latanoprost, ein Prostaglandin- $F_{2\alpha}$ -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 uveoskleraler Abfluss ist. Beim Menschen wurde eine gewisse Steigerung des Kammerwasserabflusses auch durch einen verminderten trabekulären Abflusswiderstand beschrieben.

Klinische Zulassungsstudien haben die Wirksamkeit von Xalatan 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 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



Xalatan® 50 Mikrogramm/ml Augentropfen

Systemorganklasse	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	Hyperpigmentierung der Iris, leichte bis mittelschwere Bindehauthyperämie, Augenreizung (Brennen, Jucken, Stechen und schwaches Fremdkörpergefühl), Veränderungen der Wimpern und Flaumhaare des Augenlids (länger, dicker, erhöhte Pigmentierung und höhere Anzahl von Wimpern)	meist symptomfreie, punktförmige Keratitis, Blepharitis, Schmerzgefühl im Auge, Photophobie, Konjunktivitis*	Augenlidödem, 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
Herzerkrankungen			Angina pectoris, Palpitationen*		Instabile Angina pectoris
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma*; Atemnot*	Verstärkung von bestehendem Asthma	
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“

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 Fluoreszeinangiographie 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 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.

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 Wirksamkeitseindpunkt. 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 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/ 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 und sie hielten, wie bei den Erwachsenen auch, über den 12-wöchigen Studienzeitraum an.

Siehe Tabelle auf Seite 4

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Latanoprost (MG 432,58) ist ein Isopropyl-ester-Produg, das an sich pharmakologisch inaktiv ist. Nach der Hydrolyse zur Säure wird Latanoprost biologisch aktiv.

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

Studien beim Menschen weisen darauf hin, dass die maximale Konzentration im Kammerwasser etwa 2 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 erreichen den hinteren Augenabschnitt.

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 Hauptmetaboli-

Xalatan® 50 Mikrogramm/ml Augentropfen



Tabelle: Senkung des Augeninnendrucks (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)

ten, 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 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, verursachen, 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 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 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 Mauslymphom- und im Mausmikronukleustest. *In vitro* wurden an humanen Lymphozyten Chromosomenaberrationen beobachtet. Ähnliche Wirkungen wurden mit Prostaglandin $F_{2\alpha}$, 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 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 embryoletale Effekte.

Die Dosis von 5 Mikrogramm/kg/Tag (etwa das 100-Fache der klinischen Dosis) bewirkte eine sichtbare embryofatale 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

Natriumchlorid (Ph. Eur.), Benzalkoniumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O (E 339a), Dinatriumhydrogenphosphat (E 339b), Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem ersten Öffnen: 2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen des Behältnisses: 4 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche ist zum Lichtschutz im Umkarton aufzubewahren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Nicht über 25 °C lagern und innerhalb von 4 Wochen verwenden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tropfbehältnis (5 ml) aus Polyethylen mit Schutzkappe und Schraubkappe aus Polyethylen.

1 Tropfbehältnis Xalatan enthält 2,5 ml Lösung, was etwa 80 Tropfen entspricht.

Packungsgrößen

Packungen mit 1 **[N 1]**, 3 **[N 2]** und 6 **[N 3]** Tropfbehältnissen à 2,5 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA PFE GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 0800 8535555
Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMER

40466.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. Juni 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Juni 2007

10. STAND DER INFORMATION

März 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig