

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arulatan, 50 mikrogramów/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu kropli do oczu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu.

1 kropla zawiera około 1,5 mikrograma latanoprostu.

Substancja pomocnicza: chlorek benzalkoniowy 0,2 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Bezbarwny lub bladożółty, klarowny roztwór.

pH wynosi 6,6 – 6,9.

Osmolalność wynosi 250 – 300 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zmniejszenie podwyższonego ciśnienia śródgałkowego u pacjentów z jaskrą otwartego kąta i nadciśnieniem śródgałkowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie do oka

Zalecane dawkowanie u dorosłych (w tym pacjentów w podeszłym wieku)

Zalecane dawkowanie to jedna kropla do oka lub oczu objętych procesem chorobowym jeden raz na dobę. Optymalny efekt uzyskuje się podając produkt Arulatan wieczorem.

Nie należy podawać produktu Arulatan częściej niż jeden raz na dobę, ponieważ stwierdzono, że częstsze podawanie zmniejsza działanie obniżające ciśnienie śródgałkowe.

Jeśli pominięto jedną dawkę, leczenie należy kontynuować podając kolejną dawkę o zwykłej porze.

Tak jak w przypadku innych kropli do oczu, aby ograniczyć wchłanianie ogólnoustrojowe, zaleca się uciśnięcie worka spojówkowego w środkowej części szpary przypowiekowej (ucisk punktowy) przez jedną minutę. Ucisk powinien być wykonany natychmiast po wkropleniu każdej kropli.

Soczewki kontaktowe należy zdjąć przed podaniem kropli do oka i założyć ponownie po 15 minutach od podania.

Jeżeli stosuje się więcej niż jeden okulistyczny produkt leczniczy podawany miejscowo, należy je podawać w odstępie co najmniej 5 minut.

Dzieci i młodzież

Arulatan nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na latanoprost, chlorek benzalkoniowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Latanoprost może stopniowo zmieniać kolor oka poprzez zwiększenie ilości brązowego pigmentu w tęczęwce. Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien zostać poinformowany o możliwości trwałej zmiany koloru oka. Leczenie jednego oka może prowadzić do trwałej heterochromii.

Zmiana zabarwienia oka była obserwowana przede wszystkim u pacjentów o tęczęwkach koloru mieszanego, np. niebiesko-brązowych, szaro-brązowych, żółto-brązowych i zielono-brązowych. W badaniach z zastosowaniem latanoprostu początek zmian miał miejsce najczęściej w trakcie pierwszych 8 miesięcy leczenia, rzadko podczas drugiego lub trzeciego roku leczenia i nie był obserwowany po czwartym roku leczenia. Tempo postępu pigmentacji tęczęwki maleje z czasem i jest stabilne przez pięć lat. Efekt zwiększenia pigmentacji nie był oceniany powyżej 5 roku leczenia. W otwartych badaniach nad bezpieczeństwem stosowania latanoprostu u 33% pacjentów wystąpiło przebarwienie tęczęwki (patrz: punkt 4.8). Zmiana koloru tęczęwki jest w większości przypadków nieznaczna i często niezauważalna klinicznie. Częstość jej występowania wśród pacjentów o tęczęwkach koloru mieszanego wynosi od 7 do 85%, przy czym najczęściej występuje u osób z żółto-brązowym zabarwieniem tęczęwki. U pacjentów z jednorodnym niebieskim zabarwieniem oczu nie obserwowano żadnych zmian, natomiast u pacjentów z szarym, zielonym lub brązowym zabarwieniem tęczęwki zmiany były obserwowane wyjątkowo rzadko.

Zmiana koloru jest związana ze zwiększeniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczęwki i nie wiąże się ze wzrostem liczby melanocytów. Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczęwki w leczonym oku, zdarza się jednak, że cała tęczęwka lub jej część staje się bardziej brązowa. Po przerwaniu leczenia nie obserwowano dalszego wzrostu ilości brązowego pigmentu w tęczęwce. Do chwili obecnej badania kliniczne nie wskazują aby zmiana koloru wiązała się z jakimikolwiek objawami lub zmianami patologicznymi.

Znamiona oraz plamki obecne w tęczęwce przed leczeniem nie ulegają zmianom w trakcie leczenia. W badaniach klinicznych nie obserwowano odkładania się pigmentu w utkaniu beleczkowym lub innych miejscach przedniej komory oka. W oparciu o pięcioletnie doświadczenia kliniczne nie stwierdzono żadnych negatywnych następstw zwiększonej pigmentacji tęczęwki. Leczenie produktem Latanoprost może być kontynuowane jeśli wystąpi zwiększona pigmentacja tęczęwki. Pacjenci powinni być jednak regularnie kontrolowani i jeżeli stan kliniczny tego wymaga, należy przerwać leczenie preparatem Arulatan.

Doświadczenia kliniczne dotyczące stosowania preparatu Latanoprost w jaskrze przewlekłej zamkniętego kąta, jaskrze otwartego kąta u pacjentów z pseudofakią oraz jaskrze barwnikowej są ograniczone. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania preparatu Latanoprost w jaskrze zapalnej i neowaskularnej, w stanach zapalnych oka lub jaskrze wrodzonej. Latanoprost nie ma lub ma niewielki wpływ na źrenicę, ale brak doświadczeń z ostrymi atakami jaskry zamkniętego kąta. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu Arulatan w tych stanach chorobowych do czasu uzyskania większej liczby danych klinicznych.

Dane z badań dotyczących stosowania produktu Latanoprost w okresie okołoperacyjnym po usunięciu zaćmy są ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu Arulatan u tych pacjentów.

Donoszono o występowaniu obrzęku płamki (patrz: punkt 4.8), zwłaszcza u pacjentów z afakią, pseudoafakią, z przerwaną tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do przedniej komory oka lub u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowatego obrzęku płamki (u pacjentów z retinopatią cukrzycową lub zakrzepem żył siatkówki). Arulatan należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z afakią, pseudoafakią, z przerwaną tylną torebką soczewki lub soczewkami implantowanymi do przedniej komory oka lub u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia torbielowatego obrzęku płamki.

U pacjentów ze znaną predyspozycją do występowania zapalenia tęczówki i (lub) zapalenia błony naczyniowej oka, preparat Arulatan należy stosować ostrożnie.

Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania produktu u pacjentów z astmą, ale zgłoszono kilka przypadków nasilenia się objawów astmy i (lub) duszności, po wprowadzeniu produktu do obrotu. Dlatego do czasu uzyskania wystarczających danych na ten temat, pacjenci z astmą powinni być leczeni produktem z zachowaniem ostrożności, patrz także punkt. 4.8.

Obserwowano zmiany zabarwienia skóry w okolicy okołoooczodołowej, przy czym większość przypadków dotyczyła mieszkańców Japonii. Dotychczasowe dane doświadczalne wskazują, że zmiana zabarwienia skóry w okolicy okołoooczodołowej nie była trwała i w niektórych przypadkach ustępowała w trakcie kontynuowania leczenia preparatem Arulatan.

Latanoprost może stopniowo zmieniać rzęsy i włosy mieszkowe w leczonym oku i wokół niego. Zmiany te dotyczą zwiększenia długości, grubości, zabarwienia, liczby rzęs i włosów mieszkowych, oraz nieprawidłowego kierunku wzrostu rzęs. Zmiany dotyczące rzęs są odwracalne po zakończeniu leczenia.

Arulatan zawiera chlorek benzalkoniowy. Może podrażniać oko. Należy unikać kontaktu z miękkimi soczewkami kontaktowymi. Przed zastosowaniem należy zdjąć soczewki kontaktowe i odczekać przynajmniej 15 minut przed ponownym założeniem. Substancja powoduje odbarwianie miękkich soczewek kontaktowych.

Chlorek benzalkoniowy może także powodować powstanie punktowej keratopatii i (lub) toksycznej wrzodziejącej keratopatii. U pacjentów z zespołem suchego oka i schorzeniami, w których narażona jest rogówka, konieczna jest dokładna kontrola w trakcie częstego lub długotrwałego stosowania produktu Arulatan

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Zgłaszano paradoksalne zwiększenie ciśnienia śródgałkowego po jednoczesnym podaniu do oka dwóch analogów prostaglandyny. Dlatego, jednoczesne stosowanie dwóch lub więcej prostaglandyn, analogów prostaglandyny lub pochodnych prostaglandyny nie jest zalecane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania tego produktu u kobiet w ciąży nie zostało ustalone. Wywiera on potencjalnie farmakologicznie niebezpieczne działanie na przebieg ciąży, płód i noworodka. Dlatego, Arulatan nie powinien być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Latanoprost i jego metabolity mogą przenikać do mleka kobiecego. Dlatego, Arulatan nie powinien być stosowany u kobiet karmiących piersią lub karmienie powinno zostać przerwane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Wkraplanie produktu Arulatan może powodować przemijające nieostre widzenie. Nie należy prowadzić, dopóki utrzymuje się nieostre widzenie.

4.8 Działania niepożądane

Większość działań niepożądanych dotyczy narządu wzroku.

W otwartych pięcioletnich badaniach nad bezpieczeństwem stosowania latanoprostu, u 33% pacjentów występowała zmiana zabarwienia tęczówki (patrz: punkt 4.4). Inne działania niepożądane dotyczące narządu wzroku są zazwyczaj przemijające i występują w trakcie podania dawki produktu.

Częstość występowania działań określono według następującego kryterium:

bardzo często:	($\geq 1/10$);
często:	($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
niezbyt często:	($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
rzadko:	($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$);
bardzo rzadko:	($< 1/10\ 000$);
nieznana:	(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia oka

Bardzo często: zwiększenie zabarwienia tęczówki, łagodne do umiarkowanego przekrwienie spojówek, podrażnienie oka (pieczenie, uczucie „piasku w oczach”, swędzenie, klucie i uczucie obecności ciała obcego), zmiany dotyczące rzęs i włosów mieszkowych (wydłużenie, pogrubienie, zmiana zabarwienia i liczby) (większość przypadków zgłoszona w Japonii).

Często: przemijające punktowate ubytki nabłonka, najczęściej bez objawów, zapalenie brzegów powiek, ból oka.

Niezbyt często: obrzęk powieki, suche oko, zapalenie rogówki, zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek.

Rzadko: zapalenie tęczówki i (lub) błony naczyniowej oka (najczęściej u pacjentów z towarzyszącymi czynnikami sprzyjającymi powstawaniu tych schorzeń); obrzęk plamki, objawowy obrzęk rogówki i jej ubytki, obrzęk okołoczołowy, zmiany kierunku wyrastania rzęs niekiedy prowadzące do podrażnienia oka, pojawienie się podwójnego dodatkowego rzędu rzęs na otworach gruczołów tarczowych Meiboma (distichiasis).

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: nasilenie objawów dusznicy bolesnej u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: astma, nasilenie objawów astmy i duszność.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka skórna.

Rzadko: miejscowe zmiany skórne na powiekach; ściemnienie skóry powiek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo rzadko: ból w klatce piersiowej.

Następujące działania niepożądane zgłaszano w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

Zaburzenia układu nerwowego

Ból głowy, zawroty głowy.

Zaburzenia serca

Palpitacje.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bóle mięśni, bóle stawów.

4.9 Przedawkowanie

Oprócz podrażnienia oka i przekrwienia spojówki nie obserwowano innych okulistycznych działań niepożądanych po przedawkowaniu produktu Arulatan.

Jeśli dojdzie do przypadkowego spożycia preparatu Arulatan, mogą być przydatne następujące informacje. Jedna buteleczka zawiera 125 mikrogramów latanoprostu. Ponad 90% latanoprostu jest metabolizowane podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylna infuzja w dawce 3 mikrogramy/ml u zdrowych ochotników nie wywołała żadnych objawów, natomiast dawka 5,5–10 mikrogramów/kg mc. wywołała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i pocenie. U małą, latanoprost podawany w infuzji dożylnej w dawkach do 500 mikrogramów/kg mc. nie wywołał istotnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy.

Dożylne podanie latanoprostu małpom wiązało się z przemijającym skurczem oskrzeli. Jednakże u pacjentów z umiarkowaną astmą oskrzelową latanoprost stosowany miejscowo do oka w dawce siedem razy większej niż zalecana nie wywołał skurczu oskrzeli.

W przypadku przedawkowania produktu Arulatan należy zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty przeciwjaskrowe i miotyki, analogi prostaglandyny
kod ATC: S01E E01

Substancja czynna-latanoprost jest analogiem prostaglandyny $F_{2\alpha}$, selektywnym agonistą receptorów FP prostanoidów zmniejszającym ciśnienie śródgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej. Zmniejszenie ciśnienia śródgałkowego występuje u ludzi po około 3 do 4 godzinach od podania, maksymalna skuteczność osiągnięta jest po 8 do 12 godzinach. Zmniejszone ciśnienie śródgałkowe utrzymuje się przynajmniej przez 24 godziny.

Badania na zwierzętach i u ludzi wykazały, że głównym mechanizmem działania jest zwiększenie odpływu naczyniowo-twardówkowego, jakkolwiek u ludzi obserwuje się także pewne ułatwienie przepływu (zmniejszenie oporu przepływu).

Podstawowe badania wykazały skuteczność stosowania latanoprostu w monoterapii. Dodatkowo przeprowadzono badania kliniczne nad stosowaniem leczenia skojarzonego, w tym badania wykazujące skuteczność stosowania latanoprostu w połączeniu z antagonistami receptorów beta-adrenergicznych (tymolol). Krótkoterminowe badania (1 lub 2 tygodnie) sugerują addytywne działanie latanoprostu w połączeniu z agonistami receptorów adrenergicznych (dipiwefryna), doustnymi

inhibitorami anhidrazy węglanowej (acetazolamid) oraz przynajmniej częściowo addytywne działanie z agonistami cholinergicznymi (pilocarpina).

Badania kliniczne wykazały, że latanoprost nie wywiera znaczącego wpływu na produkcję cieczy wodnistej. Nie wywiera także wpływu na barierę krew-ciecz wodnista.

W badaniach prowadzonych na małpach latanoprost stosowany w dawce leczniczej nie wywierał w ogóle lub nie wywierał znaczącego wpływu na wewnątrzgałkowe krążenie krwi. Jednakże, podczas miejscowego leczenia może dojść do łagodnego lub umiarkowanego przekrwienia nadtwardówki.

Badania prowadzone metodą angiografii fluoresceinowej wykazały, że długotrwałe leczenie latanoprostem małą poddanych pozatorebkowemu usunięciu soczewki nie wywierało wpływu na naczynia krwionośne siatkówki.

W trakcie krótkotrwałego leczenia pacjentów z pseudofakią latanoprost nie powodował przecieku fluoresceiny do tylnego odcinka oka.

Latanoprost w dawkach leczniczych nie wywierał wpływu na układ sercowo-naczyniowy i oddechowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Latanoprost (m.cz. 432.58) jest nieaktywnym prolekiem (estrem izopropylowym), który po hydrolizie do kwasu latanoprostowego uzyskuje aktywność biologiczną.

Prolek dobrze wchłania się przez rogówkę i cała substancja czynna, która wnika do cieczy wodnistej jest hydrolizowana podczas przejścia przez rogówkę

Badania przeprowadzone u ludzi wykazują, że maksymalne stężenie leku w cieczy wodnistej jest osiągane po około dwóch godzinach od podania miejscowego. Po podaniu miejscowym u małą latanoprost jest dystrybuowany głównie w komorze przedniej, w spojówkach i powiekach. Jedynie minimalna ilość substancji czynnej dociera do komory tylnej oka.

Kwas latanoprostowy praktycznie nie jest metabolizowany w oku. Główny metabolizm przebiega w wątrobie. Okres półtrwania leku w osoczu wynosi u ludzi 17 minut. W badaniach na zwierzętach dowiedziono, że podstawowe metabolity: 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor nie wykazują lub wykazują w niewielkim stopniu aktywność biologiczną i są wydalone głównie z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ogólnoustrojową jak i miejscową latanoprostu, była badana u kilku gatunków zwierząt. Zazwyczaj latanoprost jest dobrze tolerowany, a jego współczynnik bezpieczeństwa, czyli różnica między dawką leczniczą stosowaną miejscowo do oka a dawką toksyczną układowo wynosi co najmniej 1000. Duże dawki latanoprostu, około 100 razy większe od dawki leczniczej/kg mc., podawane dożylnie nieznieczulonym małym powodowały zwiększenie częstości oddechów, odpowiadające prawdopodobnie krótkotrwałemu skurczowi oskrzeli. W badaniach na zwierzętach nie wykazano uczulającego działania leku.

W badaniach przeprowadzonych na królikach i małpach nie obserwowano miejscowej toksyczności stosując lek w dawkach do 100 mikrogramów/oko/dobę (dawka kliniczna wynosi około 1,5 mikrograma/oko/dobę). Jednak u małą zaobserwowano wpływ latanoprostu na zwiększenie pigmentacji tęczówki.

Wydaje się, że zwiększenie pigmentacji jest skutkiem stymulacji wytwarzania melaniny w melanocytach zrębu tęczówki. Nie obserwowano natomiast zmian proliferacyjnych. Zmiana koloru tęczówki może być trwała.

W badaniach nad toksycznością przewlekłą stwierdzono, że latanoprost w dawkach 6 mikrogramów/oko/dobę wywołuje również poszerzenie szpary powiekowej. Działanie to jest przemijające i występuje po zastosowaniu dawek większych niż dawki lecznicze. Działanie takie nie było dotąd obserwowane u ludzi.

W badaniach laboratoryjnych latanoprostu otrzymano wyniki negatywne w teście mutacji powrotnych u bakterii, teście mutacji genowej chłoniaka mysiego i teście mikrojądrowym u myszy. Obserwowano występowanie aberracji chromosomowych w badaniach *in vitro* limfocytów ludzkich. Podobne działania obserwowane były także po stosowaniu naturalnej prostaglandyny $F_{2\alpha}$, co świadczy o tym, że są one charakterystyczne dla całej grupy prostaglandyn.

Dodatkowe badania mutagenności prowadzone nad nieplanowaną syntezą DNA *in vitro/in vivo* u szczurów dały wynik negatywny, co świadczy o braku właściwości mutagennych leku. Badania rakotwórczości u myszy i szczurów także dały wynik negatywny.

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu latanoprostu na płodność samców i samic. Badania u szczurów, którym podawano latanoprost dożylnie w dawkach 5, 50 i 250 mikrogramów/kg/dobę nie wykazały embriotoksyczności preparatu. Jednak latanoprost podawany królikom w dawkach 5 mikrogramów/kg/dobę i większych wywierał działanie letalne na płody.

Dawka 5 mikrogramów/kg/dobę (około 100 razy większa niż dawka lecznicza) wywierała znaczący toksyczny wpływ na embrion i płód, charakteryzujący się zwiększeniem częstości późnej resorpcji i poronień oraz zmniejszeniem masy płodów.

Nie stwierdzono działania teratogennego leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Benzalkoniowy chlorek
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Disodu fosforan bezwodny
Woda wysokooczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Badania *in vitro* wykazały, że zmieszanie produktu Arulatan z kroplami do oczu zawierającymi tiomersal prowadziło do wytrącania się osadu. Jeśli stosuje się takie produkty lecznicze, krople do oczu należy podawać zachowując co najmniej pięcuminutowy odstęp.

6.3 Okres ważności

Okres ważności: 2 lata.
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania: 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i transportować w temperaturze (2°C-8°C) w lodówce.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym otwarciu pojemnika: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z LDPE z kroplomierzem oraz wieczkiem z HDPE w tekturowym pudełku.

Każda butelka zawiera 2,5 ml kropli do oczu, co odpowiada około 80 kroplom roztworu.

Arulatan jest dostępny w następujących opakowaniach: 1 butelka zawierająca 2,5 ml, 3 butelki zawierające 2,5 ml każda i 6 butelek zawierających 2,5 ml każda.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dr. Gerhard Mann
Chem.-Pharm. Fabrik GmbH
Brunsbütteler Damm 165-173
13581 Berlin, Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17871

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

22.02.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.02.2011 r.