

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arulatan 50 mikrogramů/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml očních kapek, roztoku obsahuje 50 mikrogramů latanoprostu.
Jedna kapka obsahuje přibližně 1,5 mikrogramů latanoprostu.

Pomocná látka se známým účinkem: benzalkonium-chlorid 0,2 mg/ml
Bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (celkový obsah fosfátů 6.85 mg/ml, což odpovídá 0.19 mg na jednu kapku).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok
Bezbarvý nebo světle žlutý čirý roztok.
Hodnota pH je od 6,6 do 6,9.
Osmolalita je od 250 do 330 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení zvýšeného nitroočního tlaku (IOP) u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem a oční hypertenzí u dospělých pacientů (včetně starších osob).
Snížení zvýšeného nitroočního tlaku (IOP) u dětí se zvýšeným nitroočním tlakem (IOP) a dětským glaukomem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí (včetně starších osob):

Doporučuje se vkapávat jednu kapku do postiženého oka (očí) jednou denně. Optimální účinek je dosažen při večerním podávání přípravku Arulatan.

Přípravek Arulatan by neměl být podáván častěji než jednou denně, protože bylo prokázáno, že při častějším podávání se zmenšuje účinek na snížení IOP.

V případě vynechání dávky je třeba pokračovat jako obvykle další plánovanou dávkou.

Pediatrická populace:

Přípravek Arulatan je možné používat u dětí se stejným dávkováním jako u dospělých. Nejsou k dispozici údaje pro předčasně narozené děti (gestační věk je nižší než 36 týdnů). Údaje o věkové skupině pacientů mladších než 1 rok (4 pacienti) jsou omezené (viz bod 5.1).

Způsob podání

Oční podání

Stejně jako u všech očních kapek se doporučuje na minutu stisknout slzný váček u vnitřního koutku oka (bodová okluze), aby byla minimalizována možná systémová resorpce. Tento postup je nutno provést ihned po vkápnutí každé kapky.

Před podáním očních kapek je nutno vyjmout kontaktní čočky a za 15 minut po vkápnutí přípravku je možno čočky opět nasadit.

V případě, že pacient užívá více lokálních očních léků, je nutno dodržet alespoň pětiminutový interval mezi podáním jednotlivých léků.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na latanoprost nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Arulatan může postupně měnit barvu léčeného oka zvýšením množství hnědého pigmentu v duhovce. Před začátkem léčby by měli být pacienti informováni o možnosti změny barvy očí. Pokud se přípravek podává jen do jednoho oka, může vzniknout trvalá heterochromie.

Změna barvy očí byla pozorována především u pacientů se smíšenou barvou duhovky, tj. modrohnědou, šedohnědou, žlutohnědou a zelenohnědou. Ve studiích hodnotících latanoprost bylo prokázáno, že změna obvykle nastává v prvních 8 měsících léčby, vzácně během druhého či třetího roku, a nebyla pozorována po čtvrtém roce léčby. Míra progresse pigmentace duhovky se časem snižuje a pět let je stabilní. Účinek zvýšené pigmentace později než za pět let dosud nebyl posuzován. V otevřené pětileté studii bezpečnosti latanoprostu se u 33 % pacientů objevila pigmentace duhovky (viz bod 4.8). Ve většině případů je změna barvy duhovky nepatrná a často není klinicky pozorována. U pacientů se smíšenou barvou duhovky se výskyt pohyboval od 7 do 85 %, přičemž nejvyšší výskyt byl zaznamenán u pacientů se žlutohnědou duhovkou. U pacientů s homogenně modrou barvou duhovky nebyla pozorována žádná změna a u pacientů s homogenně šedýma, zelenýma nebo hnědýma očima byla změna pozorována pouze vzácně.

Ke změně barvy dochází v důsledku zvýšeného obsahu melaninu v melanocytech stromatu duhovky, nikoli v důsledku vyššího počtu melanocytů. V typických případech se hnědá pigmentace duhovky při okraji zornice koncentricky šíří do periferie postiženého oka, ale zhnědnout může celá duhovka nebo některé její části. Po ukončení léčby nebylo pozorováno další přibývání hnědého pigmentu v duhovce. Podle dosavadních klinických hodnocení není doprovázeno žádnými symptomy nebo patologickými změnami.

Léčba neovlivnila pigmentové névy ani pigmentové skvrny na duhovce. Během klinických hodnocení nebyla pozorována akumulace pigmentu v oblasti trabekulární síťoviny ani jinde v přední oční komoře. Z pětileté klinické zkušenosti vyplývá, že zvýšená pigmentace duhovky nemá žádné negativní klinické

následky, a že přípravek Arulatan lze i nadále užívat, jestliže dojde k pigmentaci duhovky. Pacienti by však měli být pravidelně sledováni a léčbu je možno podle klinické situace ukončit.

S aplikací přípravku Arulatan u chronického glaukomu s uzavřeným úhlem, glaukomu s otevřeným úhlem u pseudofakických pacientů a u pigmentového glaukomu jsou jen omezené zkušenosti. S aplikací přípravku Arulatan u zánětlivého a neovaskulárního glaukomu nebo u zánětlivých očních onemocnění nejsou zkušenosti. Přípravek Arulatan nemá na zornici žádný účinek nebo jsou jeho účinky jen nepatrné, dosud však nejsou žádné zkušenosti s akutními atakami u glaukomu s uzavřeným úhlem. Proto se doporučuje zvýšená opatrnost při používání u těchto onemocnění, dokud nebudou získány další zkušenosti.

O použití přípravku Arulatan během perioperačního období při operativní léčbě šedého zákalu (katarakty) existují omezené údaje ze studií. U těchto pacientů by měl být přípravek Arulatan používán s opatrností.

Přípravek Arulatan je nutné používat s opatrností u pacientů s prodělanou herpetickou keratitidou a je nutné se vyvarovat jeho použití v případech aktivní herpes simplex keratitidy a u pacientů s prodělanou rekurentní herpetickou keratitidou související s podáváním analog prostaglandinu.

V průběhu léčby byl popsán makulární edém (viz bod 4.8), většinou u afakických pacientů, pseudofakických pacientů s roztržením zadního pouzdra oční čočky nebo s čočkami implantovanými do přední oční komory, či u pacientů se známými rizikovými faktory pro vznik cystoidního makulárního edému (například s diabetickou retinopatií a s okluzí cév sítnice). Přípravek Arulatan by se měl užívat s opatrností u afakických pacientů, pseudofakických pacientů s roztržením zadního pouzdra čočky nebo s čočkami implantovanými do přední oční komory a u pacientů se známými rizikovými faktory pro vznik cystoidního makulárního edému.

U pacientů se známými predispozičními rizikovými faktory pro vznik iritidy/uveitidy lze přípravek Arulatan používat s opatrností.

U pacientů s astmatem jsou k dispozici pouze omezené zkušenosti, ale po uvedení přípravku na trh se vyskytly některé případy exacerbace astmatu a/nebo dyspnoe. Astmatické pacienty je tedy nutno léčit s opatrností, dokud nebudou k dispozici dostatečné zkušenosti, viz též bod 4.8.

Byla pozorována změna zbarvení kůže v periorbitální oblasti, většina hlášených případů se týkala japonských pacientů. Z dosavadních zkušeností vyplývá, že změna zbarvení kůže v periorbitální oblasti není trvalá a v některých případech se při pokračující léčbě přípravkem Arulatan opět obnovilo původní zbarvení.

Latanoprost může postupně měnit oční řasy a jemné chloupky u léčeného oka a v jeho okolí; k těmto změnám patří prodloužení, zesílení, zvýšená pigmentace, zvýšený počet řas či chloupků a nesprávný směr růstu řas. Změny jsou po ukončení léčby reverzibilní.

Pomocné látky

Přípravek Arulatan obsahuje 0.006 mg benzalkonium-chloridu v jedné kapce, což odpovídá 0,2 mg/ml. Benzalkonium-chlorid je běžně používanou konzervační látkou u oftalmologických přípravků.

Z dostupných limitovaných údajů vyplývá, že není rozdíl v profilu nežádoucích účinků u dětí a dospělých. Nicméně obecně oči dětí vykazují intenzivnější reakci na stimuly než u dospělých. Podráždění může mít u dětí vliv na dodržování léčby.

Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Má být používán s opatrností u pacientů se syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky. Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

Kontaktní čočky

Benzalkonium-chlorid může být vstřebán měkkými očními čočkami a může měnit jejich barvu. Proto je nutné pacienty poučit, aby čočky před použitím přípravku vyjmuli a vrátili je do oka po 15 minutách od aplikace (viz bod 4.2).

Pediatrická populace:

Údaje o účinnosti a bezpečnosti ve věkové skupině pacientů mladších než 1 rok (4 pacienti) jsou velmi omezené (viz bod 5.1). Nejsou k dispozici údaje pro předčasně narozené děti (gestační věk je nižší než 36. týdnů).

U dětí ve věku 0-3 roky, které především trpí primárně vrozeným glaukomem, je léčbou první volby operace (např. trabekulotomie/goniotomie).

Dlouhodobá bezpečnost u dětí nebyla potvrzena.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Definitivní údaje o interakcích nejsou k dispozici.

Po souběžném podání dvou analogů prostaglandinu byly hlášeny případy paradoxního zvýšení IOP. Proto se nedoporučuje užívání dvou nebo více prostaglandinů, analog prostaglandinů nebo derivátů prostaglandinů.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost tohoto léčivého přípravku pro užívání u těhotných žen nebyla zjištěna. Má potenciální nebezpečné farmakologické účinky na průběh těhotenství, na plod nebo na novorozence. Přípravek Arulatan by se tudíž v těhotenství neměl podávat.

Kojení

Latanoprost a jeho metabolity se mohou vylučovat do lidského mateřského mléka, proto se přípravek Arulatan nemá kojícím ženám podávat, nebo má být kojení během léčby přípravkem Arulatan přerušeno.

Fertilita

Latanoprost neměl ve studiích se zvířaty žádný vliv na samčí nebo samičí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Arulatan má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Stejně jako aplikace ostatních očních přípravků, může podávání očních kapek přechodně vyvolat rozmazané vidění. Do vymizení těchto příznaků se nedoporučuje řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Většina nežádoucích účinků se týká očí. V otevřené pětileté studii bezpečnosti latanoprostu se u 33 % pacientů objevila pigmentace duhovky (viz bod 4.4). Další nežádoucí účinky na oči jsou obvykle přechodné a objevují se po aplikaci dávky.

b. Nežádoucí účinky v tabulce

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle četnosti následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů stanovit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
<i>Infekce a infestace</i>				Herpetická keratitida *§	
<i>Poruchy nervového systému</i>			Bolest hlavy*, závrat'*		
<i>Poruchy oka</i>	Hyperpigmentace duhovky; mírné až středně závažné podráždění oka s hyperemií spojivek; podráždění oka (pálení, pocit písku v oku, svědění, bodání a pocit cizího tělesa v oku); změny řas a jemných chloupků (prodloužení, zesílení, zvýšení pigmentace a počtu)	Keratititis punctata, většinou bez symptomů; blefaritida; bolest oka; fotofobie, konjunktivitida*.	Otoky očních víček; suché oko; keratitida*; rozmazané vidění; makulární edém včetně cystoidního makulárního edému*; uveitida*	Iritida*; korneální edém*, korneální eroze; periorbitální edém; trichiáza*; distichiáza; cysta na duhovce*§; kožní reakce na víčku; ztmavnutí kůže očních víček; pseudopemfigoid oční spojivky*§	Změny periorbitální oblasti a víčka, které mají za následek prohloubení záhybu očního víčka
<i>Srdeční poruchy</i>			Angina pectoris; palpitace*		Nestabilní angina pectoris

<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>			Astma*; dyspnoe*	Exacerbace astmatu	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>			Nauzea; Zvracení		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>			Vyrážka	Pruritus	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>			Myalgie*; artralgie*		
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>			Bolesti na hrudi*		

*nežádoucí účinek identifikovaný po uvedení na trh

§frekvence nežádoucího účinku odhadnutá na základě "Pravidlo tří"

U pacientů s výrazně porušenou rohovkou byly, v souvislosti s použitím očních kapek obsahujících fosfáty, velmi vzácně hlášeny případy kalcifikace rohovky.

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejsou poskytnuty žádné informace.

d. Pediatrická populace

Ve 2 krátkodobých klinických studiích (≤ 12 týdnů) léčených latanoprostem zahrnujících 93 (25 a 68) pediatrických pacientů byl bezpečnostní profil podobný jako u dospělých a nebyly zjištěny žádné nové nežádoucí účinky. Krátkodobé bezpečnostní profily v obou pediatrických souborech byly rovněž obdobné (viz bod 5.1). Nežádoucí účinky pozorované častěji u pediatrické populace v porovnání s dospělými jsou: nazofaryngitida a horečka.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

Při předávkování přípravkem Arulatan nejsou známy žádné jiné nežádoucí účinky než podráždění oka a hyperémie spojivek.

Léčba

V případě náhodného požití přípravku Arulatan mohou být užitečné tyto informace: jedna lahvička obsahuje 125 mikrogramů latanoprostu. Více než 90 % se metabolizuje při prvním průchodu játry. Nitrožilní infuze 3 mikrogramů/kg u zdravých dobrovolníků produkovala průměrné plazmatické koncentrace 200x vyšší než při klinické léčbě a nevyvolala žádné symptomy, ale dávka 5,5 - 10 mikrogramů/kg způsobila nauseu, bolesti břicha, závratě, únavu, návaly horkosti a pocení. Při pokusech na opicích byl latanoprost podáván nitrožilní infuzí v dávkách až 500 mikrogramů/kg bez větších účinků na kardiovaskulární systém.

Nitrožilní podání latanoprostu opicím bylo spojeno s přechodnou bronchokonstrikcí. Avšak u pacientů se středně závažným bronchiálním astmatem latanoprost nevyvolal bronchokonstrikci při lokální aplikaci do očí v dávce sedmkrát vyšší, než je klinická dávka přípravku Arulatanu.

V případě předávkování přípravkem Arulatan by léčba měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, antiglaukomatika a miotika, analoga prostaglandinu
ATC kód: S01EE01

Léčivá látka latanoprost, analog prostaglandinu F2 α , je selektivní agonista prostanoidních FP receptorů, který snižuje IOP zvýšením odtoku nitrooční tekutiny z oka. Snížení IOP u člověka začíná tři až čtyři hodiny po podání a maximálního účinku je dosaženo po osmi až dvanácti hodinách. Snížení tlaku přetrvává nejméně 24 hodin.

Studie prováděné na zvířatech prokázaly, že hlavním mechanismem účinku je zvýšený odtok nitrooční tekutiny uveosklerální cestou. U člověka bylo zjištěno i určité zvýšení snadnosti odtoku (snížení odtokové rezistence).

Pivotní studie prokázaly, že latanoprost je účinný jako monoterapie. Navíc byly provedeny klinické studie zkoumající kombinované užití. Mezi ně patřily studie, které prokázaly, že latanoprost je účinný v kombinaci s beta-adrenergními antagonisty (timolol). Krátkodobé (1-2 týdny) studie naznačují, že účinek latanoprostu je aditivní v kombinaci s adrenergními agonisty (dipivalyl epinefrin), perorálními inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid) a alespoň částečně aditivní s cholinergními agonisty (pilocarpin).

Výsledky klinických studií prokázaly, že latanoprost nemá významný účinek na tvorbu nitrooční tekutiny. Latanoprost nemá žádný vliv na hematookulární bariéru. Při podání klinické dávky opicím bylo prokázáno, že latanoprost nemá žádné účinky na nitrooční krevní oběh nebo jsou tyto účinky zanedbatelné. Během lokální léčby však může dojít ke vzniku lehké až středně závažné konjunktivální či episklerální hyperémie.

Dlouhodobé podávání latanoprostu opicím po extrakapsulární extrakci čočky nemělo žádný vliv na retinální cévy, jak vyplývalo z vyšetření fluorescenční angiografií.

Latanoprost v průběhu krátkodobé léčby nevyvolává únik fluoresceinu do zadního segmentu pseudofakických očí u lidí.

Při podávání latanoprostu v klinických dávkách nebyly zjištěny žádné významnější farmakologické účinky na kardiovaskulární nebo respirační systém.

Pediatrická populace

Účinnost latanoprostu u dětí ve věku ≤ 18 let byla potvrzena ve 12týdenní dvojité zaslepené studii s latanoprostem porovnávaném s timololem u 107 pacientů s diagnostikovanou oční hypertenzí a dětským glaukomem. Novorozenci zařazení do studie museli být starší než gestační věk 36 týdnů. Pacienti dostávali buď latanoprost 50 mikrogramů/ml 1x denně nebo timolol 0,5% (nebo 0,25% u subjektů mladších než 3 roky) 2x denně. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo průměrné snížení IOP ve 12. týdnu oproti výchozím hodnotám. Průměrné snížení IOP u skupiny používající latanoprost a používající timolol bylo obdobné. U všech věkových skupin (0 až <3 roky, 3 až <12 let a 12 až 18 let) bylo průměrné snížení IOP ve 12. týdnu u skupiny používající latanoprost a používající timolol obdobné. V pediatrické klinické studii pocházejí údaje o účinnosti u skupiny 0 až <3 roky pouze od 13 pacientů používajících latanoprost a nebyla prokázána relevantní účinnost u 4 pacientů reprezentujících věkovou skupinu 0 až < 1 rok. Nejsou k dispozici údaje o předčasně narozených dětech (gestační věk je nižší než 36. týdnů).

Snížení IOP mezi subjekty v podskupině s primárně vrozeným/dětským glaukomem (PCG) bylo u skupiny používající latanoprost i používající timolol obdobné. Podskupina s glaukomem jiným, než primárně vrozeným (juvenilní glaukom s otevřeným úhlem, afakický glaukom) vykazovala stejné výsledky jako podskupina s PCG.

Účinek na IOP byl pozorován po 1. týdnu léčby (viz tabulka) a udržel se během celé 12týdenní periody, stejně jako u dospělých.

Tabulka: Snížení IOP (mmHg) ve 12. týdnu podle léčivé látky a základní diagnózy				
	Latanoprost		Timolol	
	N=53		N=54	
Průměrná výchozí hodnota (SE)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Změna ve 12. týdnu oproti průměrné výchozí hodnotě †(SE)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-hodnota vs. timolol	0,2056			
	PCG	Non-PCG	PCG	Non-PCG
	N=28	N=25	N=26	N=28
Průměrná výchozí hodnota (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Změna ve 12. týdnu oproti průměrné výchozí hodnotě †(SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)

<i>p</i> -hodnota vs. timolol	0,6957	0,1317		
-------------------------------	--------	--------	--	--

SE: standardní chyba

†: upravený odhad založený na modelu analýzy kovariance (ANCOVA).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorbce

Latanoprost (mol. hm. 432,58) je isopropyl ester, který je prekurzor účinné látky a sám o sobě není účinný, ale hydrolýzou na kyselinu latanoprostovou se stává biologicky aktivní.

Tento prekurzor je dobře absorbován rohovkou a veškeré léčivo, jež se dostane do nitrooční tekutiny, se hydrolyzuje během průchodu rohovkou.

Distribuce

Ze studií u člověka vyplývá, že maximální koncentrace v nitrooční tekutině je dosaženo přibližně za dvě hodiny po lokální aplikaci latanoprostu. Po lokálním podání opicím se latanoprost distribuuje převážně v oblasti předního segmentu oka, ve spojivkách a v očních víčkách. Do zadního segmentu oka se dostane pouze nepatrné množství léčiva.

Biotransformace a eliminace

V oku nedochází prakticky k žádnému metabolismu kyseliny latanoprostové. Látka se metabolizuje především v játrech. Plasmatický poločas léku u člověka je 17 minut.

U hlavních metabolitů, kterými jsou 1,2-dinor a 1,2,3,4-tetranor-metabolity, nebyla ve studiích na zvířatech zjištěna žádná biologická aktivita nebo byla zjištěna jen velmi malá biologická aktivita. Tyto metabolity se vylučují převážně močí.

Pediatrická populace

U 22 dospělých a 25 pediatrických pacientů (od narození do 18 let věku) s oční hypertenzí a glaukodem byla provedena otevřená farmakokinetická studie plazmatických koncentrací kyseliny latanoprostu. Všechny věkové skupiny byly léčeny latanoprostem v dávce 50 mikrogramu/ml, 1 kapka 1x denně do každého oka po dobu nejméně 2 týdnů. Systémová expozice kyseliny latanoprostu byla přibližně 2x vyšší u věkové skupiny 3 až <12 let a 6x vyšší u věkové skupiny <3 roky v porovnání s dospělými; bylo ale dodrženo široké rozmezí bezpečnosti pro celkové nežádoucí účinky (viz bod 4.9). Střední čas pro dosažení vrcholných plazmatických koncentrací byl 5 minut po podání dávky u všech věkových skupin. Medián plazmatického eliminačního poločasu byl krátký (20 minut), obdobný u dětí i dospělých, a neměl za následek akumulaci kyseliny latanoprostu v systémovém oběhu v rovnovážném stavu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Oční i systémová toxicita latanoprostu byla zkoumána u několika živočišných druhů. Obecně platí, že latanoprost je dobře snášen. Má velmi příznivé bezpečnostní rozpětí; dávka vyvolávající projevy celkové toxicity je přinejmenším tisíckrát vyšší než klinická dávka lokálně aplikovaná do očí. Vysoké dávky latanoprostu, přibližně stokrát překračující klinickou dávku/kg tělesné hmotnosti, podané intravenózně opicím bez provedení anestezie, vedly ke zvýšení respirační frekvence, ke které došlo pravděpodobně při krátkodobé bronchokonstrikci. Ve studiích na zvířatech nebylo zjištěno, že by latanoprost měl senzibilizující vlastnosti.

Při použití dávek až do 100 mikrogramů/oko/den (klinická dávka je přibližně 1,5 mikrogramů/oko/den) u králíků a opic nebyly zjištěny žádné toxické účinky na oko. U opic však latanoprost způsobil zvýšení pigmentace duhovky.

Mechanismem zvýšené pigmentace je pravděpodobně stimulace tvorby melaninu v melanocytech duhovky, ale nebyly pozorovány proliferativní změny. Změna barvy duhovky může být trvalá. Během studií zabývajících se chronickou oční toxicitou podávání latanoprostu v dávce 6 mg/oko/den způsobilo rozšíření oční šterbiny. Tento účinek je reverzibilní a vyskytuje se při podávání dávek vyšších, než je klinická dávka. U lidí tento účinek nebyl pozorován.

V testech reverzní mutace u bakterií, genové mutace u lymfomu myši a v mikrojadéřkovém testu u myši byl latanoprost vyhodnocen jako negativní. Na lidských lymfocytech in vitro byly pozorovány chromozomální aberace. Obdobné účinky byly prokázány u přirozeně se vyskytujícího prostaglandinu F2 α , z čehož vyplývá, že se jedná o účinky společné pro tuto třídu látek.

Výsledky dalších studií zabývajících se mutagenicitou s využitím neplánované syntézy DNA in vitro/in vivo u potkanů byly negativní a znamenají, že latanoprost nemá mutagenní potenciál. Výsledky studií zabývajících se karcinogenicitou u myši a potkanů byly negativní.

Při studiích prováděných na zvířatech nebyl u latanoprostu zjištěn účinek na samčí ani samičí fertilitu. Po nitrožilním podání latanoprostu (5, 50 a 250 mg/kg/den) nebyla u potkanů pozorována embryotoxicita. Latanoprost však vykazoval embryoletální účinky u králíků při dávkách 5 mikrogramů/kg/den a vyšších.

Dávka 5 mg/kg/den (přibližně stonásobek klinické dávky) způsobila významnou embryofetální toxicitu charakterizovanou zvýšeným výskytem pozdní resorpce a potratů a sníženou hmotností plodu.

Teratogenní potenciál látky nebyl zjištěn.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Benzalkonium-chlorid
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Bezvodý hydrogenufosforečnan sodný
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Ve studiích in vitro bylo zjištěno, že pokud jsou s přípravkem Arulatan smíšeny oční kapky obsahující thiomersal, dochází k precipitaci. Při současném podávání takových léčiv s přípravkem Arulatan by oční kapky měly být aplikovány v odstupu nejméně pěti minut.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti: 24 měsíců
Doba použitelnosti po prvním otevření: 4 týdny

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a přepravujte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Lahvičku uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po prvním otevření lahvičky: uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

LDPL lahvička (5 ml) s LDPL kapátkem. HDPL šroubovací uzávěr.

Každá lahvička obsahuje 2,5 ml očních kapek, což odpovídá přibližně 80 kapkám roztoku.

Přípravek Arulatan je k dispozici v těchto velikostech balení: 1 lahvička po 2,5 ml, 3 lahvičky po 2,5 ml, 6 lahviček po 2,5 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dr. Gerhard Mann Chem.-pharm. Fabrik GmbH
Brunsbütteler Damm 165/173
13581 Berlín
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

64/672/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 8. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 1. 5. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 2. 2022