

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Arulatan  
50 mikrogramov/ml, očné roztokové kvapky

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

1 ml očných roztokových kvapiek obsahuje 50 mikrogramov latanoprostu.  
Jedna kvapka obsahuje približne 1,5 mikrogramov latanoprostu.

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Benzalkónium-chlorid 0,2 mg/ml.

Fosforečnan sodný, bezvodý, monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (obsahuje 6.85 mg/ml fosforečnanov, čo zodpovedá 0.19 mg/kvapku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

očné roztokové kvapky

Bezfarebný alebo slabožltý, číry roztok.

pH je medzi 6,6 a 6,9.

Osmolalita je medzi 250a 330 mOsmol/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku (VOT) u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom a očnou hypertenziou u dospelých (vrátane starších).

Zníženie zvýšeného VOT u pediatrických pacientov so zvýšeným VOT a pediatrickým glaukómom.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### Dospelí (vrátane starších pacientov):

Odporúčaná liečba je jedna kvapka raz denne do postihnutého oka (očí). Optimálny účinok sa dosiahne, ak sa Arulatan aplikuje večer.

Pri liečbe sa nemá prekročiť jedna dávka denne, pretože bolo zistené, že častejšou aplikáciou slabne účinok znižujúci intraokulárny tlak.

Ak bude jedna dávka vynechaná, v liečbe sa pokračuje aplikovaním nasledujúcej dávky.

### *Pediatrická populácia*

Arulatan sa môže používať u pediatrických pacientov v rovnakom dávkovaní ako u dospelých. K dispozícii nie sú žiadne údaje pre predčasne narodené dojčatá (mladšie ako 36 týždňov gestačného veku). Údaje vo vekovej skupine < 1 rok (4 pacienti) sú obmedzené (pozri časť 5.1).

### **Spôsob podávania**

Na očné použitie

Tak, ako v prípade aplikovania akýchkoľvek iných očných kvapiek, sa aj v tomto prípade odporúča stlačiť na jednu minútu časť spojkového vaku v oblasti vnútorného kútika oka (punktuálna oklúzia), aby sa znížila možná systémová absorpcia. To je potrebné urobiť ihneď po aplikácii každej kvapky.

Kontaktné šošovky je potrebné pred aplikovaním očných kvapiek vybrať. Môžu sa opäť nasadiť po 15 minútach.

V prípade používania viac ako jedného topického očného lieku je medzi aplikáciami jednotlivých liekov potrebné dodržať najmenej päťminútový interval.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na latanoprost alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Latanoprost môže postupne meniť farbu oka, pretože zvyšuje množstvo hnedého pigmentu v dúhovke. Pred začatím liečby je potrebné pacientov informovať o tom, že môže dôjsť k trvalej zmene farby oka. Jednostranná liečba môže mať za následok trvalú heterochromiu.

Táto zmena farby oka bola pozorovaná prevažne u pacientov, ktorí majú zmiešanú farbu dúhovky, t. j. modrohnedú, sivohnedú, žltohnedú a zelenohnedú. V štúdiách skúmajúcich látku latanoprost bol začiatok zmeny pozorovaný zvyčajne počas prvých 8 mesiacov liečby, zriedka počas druhého alebo tretieho roka liečby, a zmena nebola zaznamenaná po štvrtom roku liečby. Miera progresie pigmentácie dúhovky sa časom znižuje a počas piatich rokov je stabilná. Účinok zvýšenej pigmentácie v čase dlhšom než päť rokov nebol hodnotený. V otvorenej štúdii skúmajúcej bezpečnosť latanoprostu v období piatich rokov bola pigmentácia dúhovky zaznamenaná u 33% pacientov (pozri časť 4.8). Vo väčšine prípadov je zmena farby dúhovky nepatrná a často nie je klinicky pozorovaná. Miera výskytu u pacientov so zmiešanou farbou dúhovky sa pohybuje od 7 do 85 %, pričom najvyšší výskyt je u pacientov so žltohnedou dúhovkou. U pacientov s homogénnou modrou farbou očí neboli pozorované žiadne zmeny a u pacientov s homogénnou sivou, zelenou alebo hnedou farbou dúhovky došlo k zmene iba zriedka.

K zmene farby dochádza z dôvodu vyššieho obsahu melanínu v stromálnych melanocytoch dúhovky a nie z dôvodu zvýšenia množstva melanocytov. Zvyčajne sa hnedá pigmentácia okolo zornice v postihnutom oku koncentricky rozptýli smerom k okraju, ale viac zhnednúť môže celá dúhovka alebo iba jej časť. Po ukončení liečby nebolo pozorované ďalšie zvýšenie pigmentácie hnedej dúhovky. Doteraz nebolo v klinických štúdiách spojené so žiadnym symptómom, ani patologickými zmenami.

Liečba nemá vplyv na névy, ani na škvrny dúhovky. V klinických štúdiách nebolo pozorované nahromadenie pigmentu v trabekulárnej sieti, ani inde v prednej komore. Na základe päťročných klinických skúseností nebolo preukázané, že by zvýšená pigmentácia dúhovky mala nejaký negatívny následok a Arulatan je možné používať aj pri ďalšej pigmentácii dúhovky. Pacientov je však nutné pravidelne monitorovať a ak to bude vyžadovať klinická situácia, liečbu Arulatanom ukončiť.

Pri chronickom glaukóme so zúženým uhlom, glaukóme s otvoreným uhlom u pseudofakických pacientov a pigmentovom glaukóme sú skúsenosti s latanoprostom iba obmedzené. Nie sú žiadne

skúsenosti s liečbou latanoprostom pri zápalovom a neovaskulárnom glaukóme alebo zápalových očných ochoreniach a pri kongenitálnom glaukóme. Latanoprost nemá žiadny alebo iba veľmi slabý vplyv na zornicu, ale s jeho liečbou nie sú žiadne skúsenosti pri akútnych záchvatoch glaukómu s uzavretým uhlom. Preto sa odporúča pri týchto problémoch používať Arulatan s opatrnosťou, kým nebudú k dispozícii ďalšie skúsenosti.

Zo štúdie skúmajúcej používanie Latanoprostu počas perioperačného obdobia pri operácii sivého zákalu sú k dispozícii iba obmedzené údaje. Arulatan je potrebné u týchto pacientov používať s opatrnosťou.

Arulatan sa má používať s opatrnosťou u pacientov s herpetickou keratitídou v anamnéze a používaní sa má vyhnúť v prípadoch aktívnej keratitídy vyvolanej vírusom herpes simplex a u pacientov s opätovným výskytom herpetickej keratitídy v anamnéze, najmä v súvislosti s analógmi prostaglandínov.

Vyskytli sa prípady makulárneho edému (pozri časť 4.8) hlavne u afakických pacientov, u pseudofakických pacientov s roztrhnutým zadným puzdrom šošovky alebo prednými komorovými šošovkami, alebo tiež u pacientov so známymi rizikovými faktormi pre cystoidný makulárny edém (napríklad diabetickú retinopatiu a oklúzne sietnicové žily). Arulatan je potrebné používať s opatrnosťou u afakických pacientov, u pseudofakických pacientov s roztrhnutým zadným puzdrom šošovky alebo prednými komorovými šošovkami, alebo tiež u pacientov so známymi rizikovými faktormi pre cystoidný makulárny edém.

U pacientov so známymi predispozičnými rizikovými faktormi pre iritídu/uveitídu je možné Arulatan používať s opatrnosťou.

Sú k dispozícii iba obmedzené skúsenosti v prípade liečby pacientov s astmou, avšak v postmarketingovom sledovaní bolo zaznamenaných niekoľko prípadov exacerbácie astmy a/alebo dýchavičnosti. Pacientov trpiacich astmou je teda potrebné liečiť s opatrnosťou, kým nebudú získané dostatočné skúsenosti (pozri aj časť 4.8).

Boli pozorované prípady sfarbenia kože okolo očných viečok, väčšina z nich u japonských pacientov. Na základe doterajších skúseností nie je sfarbenie kože okolo očných viečok trvalé a v niektorých prípadoch zmizlo ešte počas liečby Arulatanom.

Latanoprost môže postupne meniť rast rias na viečku liečeného oka a chĺpkov okolo neho; medzi tieto zmeny patrí väčšia dĺžka, hustota, vyššia pigmentácia, väčšie množstvo rias alebo chĺpkov a rast rias nezvyčajným smerom. Zmeny rastu rias však po ukončení liečby prestanú.

#### Konzervačné látky

Tento liek obsahuje 0.006 mg benzalkónium-chloridu v každej kvapke, čo zodpovedá 0.2 mg/ml. Benzalkónium-chlorid sa bežne používa ako konzervačná látka v očných liekoch.

Dostupné údaje sú obmedzené a nevyplyva z nich žiaden rozdiel v profile nežiaducich udalostí u detí v porovnaní s dospelými. Avšak vo všeobecnosti, detské oči citlivejšie reagujú na určité podnety ako oči dospelých. Podráždenie môže ovplyvňovať dodržiavanie liečby u detí. Bolo hlásené, že benzalkónium-chlorid spôsobuje podráždenie očí, príznaky suchých očí a môže ovplyvniť slzný film a povrch rohovky. Liek sa musí používať s opatrnosťou u pacientov so suchými očami a u pacientov, ktorí môžu mať poškodenú rohovku. V prípade dlhodobého použitia musia byť pacienti monitorovaní.

#### Kontaktné šošovky

Mäkké kontaktné šošovky môžu reagovať s benzalkónium-chloridom a môže sa zmeniť farba kontaktných šošoviek. Pred použitím tohto lieku si musíte vybrať kontaktné šošovky a naspäť ich vložte po 15 minútach (pozri časť 4.2).

#### Pediatrická populácia

Údaje o účinnosti a bezpečnosti vo vekovej skupine < 1 rok (4 pacienti) sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.1). U predčasne narodených dojčiat (mladších ako 36 týždňov gestačného veku) nie sú k dispozícii žiadne údaje.

U detí vo veku 0 až < 3 roky, ktoré trpia najmä PCG (primary congenital/infantile glaucoma, primárny kongenitálny glaukóm), zostáva chirurgický zákrok (napr. trabekulotómia/goniotómia) liečbou prvej voľby.

Dlhodobá bezpečnosť u detí sa doteraz nestanovila.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Definitívne údaje o liekovej interakcii nie sú k dispozícii.

Pri súbežnej aplikácii dvoch analógov prostaglandínu do oka boli zaznamenané prípady paradoxného zvýšenia VOT. Preto sa používanie dvoch alebo viacerých prostaglandínov, analógov prostaglandínu alebo derivátov prostaglandínu neodporúča.

##### *Pediatrická populácia*

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Bezpečnosť používania tohto lieku počas gravidity u ľudí nebola stanovená. Liek má potenciálne nebezpečné farmakologické účinky na priebeh gravidity, plod a novorodencov. Preto sa Arulatan nemá počas gravidity používať.

##### Dojčenie

Latanoprost a jeho metabolity môžu prenikat' do materského mlieka a preto nemajú Arulatan používať dojčiacie ženy, alebo majú dojčenie prerušiť.

##### Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa nezistil žiadny účinok latanoprostu na fertilitu samcov alebo samičiek (pozri časť 5.3).

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Arulatan má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Tak ako je bežné pri iných očných liekoch, instilácia očných kvapiek môže spôsobiť prechodné rozmazané videnie. Pokým to neodznie, pacient nesmie viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### a. Súhrn bezpečnostného profilu

Väčšina nežiaducich reakcií sa týka zrakového systému. V otvorenej štúdiu skúmajúcej bezpečnosť latanoprostu v období piatich rokov bola pigmentácia dúhovky zaznamenaná u 33 % pacientov (pozri časť 4.4).

Ostatné očné nežiaduce reakcie sú zvyčajne prechodné a vyskytujú sa pri podaní odporúčanej dávky.

##### b. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií.

Nežiaduce reakcie sú kategorizované podľa nasledovných frekvencií: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ). Neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )	Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )
Infekcie a nákazy				herpetická keratitída*§	
Poruchy nervového systému			bolesť hlavy*, závrat*		

Poruchy oka	zvýšená pigmentácia dúhovky; slabá až mierna konjunktiválna hyperémia, podráždenie očí (pálenie, pocit piesku v očiach, svrbenie, pichanie a pocit cudzieho telesa v oku); zmeny očných rias a jemných chlpkov (predĺženie, zhrubnutie, zvýšená pigmentácia a zvýšený počet)	škvrnitá keratitída, väčšinou bez symptómov; blefaritída; bolesť očí, fotofóbia, konjunktivitída*	edém očného viečka; suché oči; keratitída*; rozmazané videnie; konjunktivitída makulárny edém vrátane cystoidného makulárneho edému*; uveitída*	iritída*; edém rohovky*; erózia rohovky; periorbitálny edém; trichiáza*; distichiáza; cysta dúhovky* lokalizovaná kožná reakcia na očné viečka; stmavnutie pokožky očných viečok; pseudopefigoid očnej spojivky* §	Periorbitálne zmeny a zmeny na viečku vedúce k prehlbovaniu viečkovej ryhy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			angína; búšenie srdca*		nestabilná angína
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			astma*; dýchavičnosť*	zhoršenie astmy	
Poruchy gastrointestinálneho traktu			nauzea zvracanie		
Poruchy kože a podkožného tkaniva			kožná vyrážka	pruritus	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			myalgia*; artralgia*		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			bolesť na hrudníku*		

\*nežiadúce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh  
§ frekvencia nežiadúcich reakcií odhadovaná pomocou "pravidla 3"

V súvislosti s používaním očných kvapiek obsahujúcich fosforečnany boli veľmi zriedkavo u niektorých pacientov so závažne poškodenými rohovkami hlásené prípady kalcifikácie rohovky.

c. Popis vybraných nežiaducich reakcií

Nie sú známe žiadne informácie.

d. Pediatrická populácia

V dvoch krátkodobých klinických štúdiách (≤ 12 týždňov) zahŕňajúcich 93 (25 a 68) pediatrických pacientov, bol bezpečnostný profil podobný bezpečnostnému profilu u dospelých a neidentifikovali sa

žiadne nové nežiaduce účinky. Krátkodobé bezpečnostné profily v rôznych pediatrických podskupinách boli tiež podobné (pozri časť 5.1). Nežiaduce účinky, ktoré boli častejšie pozorované v pediatrickej populácii v porovnaní s dospelými sú: nazofaryngitída a pyrexia.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

#### Symptómy

Okrem podráždenia očí a prekrvenia spojovky nie sú v prípade predávkovania Arulatanom známe žiadne iné očné vedľajšie účinky

#### Liečba

Ak dôjde k neúmyselnému prehltnutiu Arulatanu, môžu byť užitočné nasledujúce informácie: Jedna fľaška obsahuje 125 mikrogramov latanoprostu. Viac než 90 % je metabolizovaných pri prvom priechode pečeňou. Intravenózna infúzia 3 mikrogramy/kg u zdravých jedincov nevyvolala žiadne príznaky, avšak dávka 5,5 – 10 mikrogramov/kg vyvolala nevoľnosť, bolesť brucha, závrat, únavu, návaly tepla a potenie. U opíc bol latanoprost podávaný intravenózne v dávkach do 500 mikrogramov/kg bez závažnejších účinkov na kardiovaskulárnu sústavu.

Intravenózne podanie latanoprostu opiciam bolo spojené s prechodnou bronchokonstrikciou. U pacientov trpiacich stredne ťažkou prieduškovou astmou však nebola bronchokonstrikcia indukovaná latanoprostom pri lokálnej aplikácii do očí v dávke sedemkrát vyššej než klinická dávka Arulatanu.

V prípade predávkovania Arulatanom má byť liečba symptomatická.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologiká; antiglaukomatiká a miotiká, prostaglandínové analógy; ATC kód: S01EE01

Liečivo latanoprost, analóg prostaglandínu  $F_{2\alpha}$ , je selektívny prostanoidný agonista FP receptorov, ktorý znižuje VOT tým, že zvyšuje prietok vodnatého moku. K zníženiu VOT u človeka dochádza asi tri až štyri hodiny po aplikovaní a maximálny účinok sa dosiahne po ôsmich až dvanástich hodinách. Tlak zostáva znížený najmenej počas 24 hodín.

V štúdiách vykonaných so zvieratami a ľuďmi sa zistilo, že hlavný mechanizmus účinku je zvýšenie uveosklerálneho odtoku, hoci u človeka bolo pozorované pomerne malé zvýšenie odtoku (pokles rezistencie odtoku).

V kľúčových štúdiách bolo zistené, že latanoprost je účinný ako monoterapia. Navyše boli vykonané klinické štúdie skúmajúce kombinácie. Tie zahŕňajú štúdie, ktoré ukazujú, že latanoprost je účinný v kombinácii s beta-adrenergickými antagonistami (timolol). Krátkodobé (1 alebo 2-týždňové) štúdie ukazujú, že účinok latanoprostu je nápomocný v kombinácii s adrenergickými antagonistami (dípivalyl epinefrín), orálnymi inhibítormi karbo-anhydrázy (acetazolamid) a aspoň čiastočne nápomocný s cholinergnými agonistami (pilokarpín).

Klinické štúdie ukázali, že latanoprost nemá žiadny významný účinok na tvorbu vodnatého moku. Nezistilo sa, či latanoprost vplýva na hemato-aqueóznú bariéru.

V štúdiách u opíc sa zistilo, že latanoprost nemá v klinickej dávke žiadne alebo má iba zanedbateľné účinky na intraokulárnu krvnú cirkuláciu. Avšak počas topickej liečby sa môže vyskytnúť slabá alebo stredne závažná konjunktívna alebo episklerálna hyperémia.

Chronická liečba očí latanoprostom u opíc, u ktorých bola vykonaná extrakapsulárna extrakcia šošoviek, nezasiahla cievy sietnice, ako ukázala fluorescenčná angiografia.

Počas krátkodobej liečby u ľudí nespôsobil latanoprost únik žltého farbiva do zadného segmentu pseudofakických očí.

Bolo zistené, že latanoprost nemá v klinických dávkach žiadne významné farmakologické účinky na kardiovaskulárnu alebo dýchaciu sústavu.

### *Pediatrická populácia*

Účinnosť latanoprostu u detí a dospievajúcich  $\leq 18$  veku bola demonštrovaná v 12- týždňovej dvojito zaslepenej klinickej štúdiu latanoprostu v porovnaní s timololom u 107 pacientov s diagnózou okulárnej hypertenzie a pediatrického glaukómu. Novorodenci boli v najmenej 36. týždni gestačného veku. Pacienti dostávali buď latanoprost 50 mcg/ml raz denne alebo timolol 0,5% (alebo prípadne 0,25% pre subjekty mladšie ako 3 rokov) dvakrát denne. Primárnym cieľom účinnosti bolo priemerné zníženie VOT od východiskových hodnôt v 12. týždni štúdie. Priemerné zníženie VOT v skupinách latanoprostu a timololu boli podobné. Vo všetkých študovaných vekových skupinách (0 až <3 roky, 3 až <12 rokov a 12 - 18 rokov veku) bol priemerný pokles VOT v 12. týždni v skupine latanoprostu podobný ako v skupine timololu. Avšak údaje o účinnosti vo vekovej skupine 0 až <3 roky boli prevedené len u 13 pacientov, u latanoprostu a žiadna relevantná účinnosť nebola preukázaná u 4 pacientov predstavujúcich vekovú skupinu 0 až <1 rok v klinickej štúdiu u detí. Údaje pre predčasne narodené deti (mladšie ako 36 týždňov gestačného veku) nie sú k dispozícii.

Zníženie VOT medzi subjektmi v primárnej podskupine PCG, boli podobné medzi skupinou latanoprostu a skupinou timololu. Non-PCG (napríklad juvenilný glaukóm s otvoreným uhlom, afakický glaukóm), podskupina ukázala podobné výsledky ako PCG podskupina.

Účinnosť na IOP bol pozorovaný po prvom týždni liečby (pozri tabuľku) a bol udržiavaný po dobu 12 týždňov obdobia štúdie, ako u dospelých.

<b>Tabuľka: zníženie IOP (mmHg) počas 12 týždňov aktívnej liečby skupiny a základná diagnóza</b>				
	<b>Latanoprost</b>		<b>Timolol</b>	
	<b>N=53</b>		<b>N=54</b>	
Východisková hodnota (Šch)	27.3 (0.75)		27.8 (0.84)	
Zmena východiskovej hodnoty v 12 týždni†( Šch)	-7.18 (0.81)		-5.72 (0.81)	
p-hodnota vs. timolol	0.2056			
	<b>PCG</b>	<b>Non-PCG</b>	<b>PCG</b>	<b>Non-PCG</b>
	<b>N=28</b>	<b>N=25</b>	<b>N=26</b>	<b>N=28</b>
Východisková hodnota (Šch)	26.5 (0.72)	28.2 (1.37)	26.3 (0.95)	29.1 (1.33)
Zmena východiskovej hodnoty v 12 týždni†( Šch)	-5.90 (0.98)	-8.66 (1.25)	-5.34 (1.02)	-6.02 (1.18)

p-hodnota vs. timolol	0.6957	0.1317		
-----------------------	--------	--------	--	--

Šch: Štandardná chyba

† Upravený odhad na základe analýzy kovariancie modelu (ANCOVA).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorbcia

Latanoprost (mw 432.58) je izopropylesterový prekursor, ktorý je sám o sebe inaktívny, avšak po hydrolýze kyselinou sa latanoprost stáva biologicky aktívnym. Prekursor sa dobre vstrebáva rohovkou a celé množstvo liečiva, ktoré prenikne do vodnatého moku, sa počas prestupu rohovkou hydrolyzuje.

### Distribúcia

Štúdie vykonané u ľudí ukazujú, že maximálna koncentrácia vo vodnatom moku je dosiahnutá asi po dvoch hodinách po topickej aplikácii. Po topickej aplikácii u opíc dochádza k distribúcii latanoprostu hlavne do predného segmentu, do spojoviek a na očné viečka. Do zadného segmentu prenikne iba nepatrné množstvo liečiva.

### Biotransformácia a eliminácia

V oku nedochádza prakticky k žiadnemu metabolizmu kyseliny latanoprostu. K hlavnému metabolizmu dochádza v pečeni. Polčas v plazme je u človeka 17 minút. Hlavné metabolity, 1,2-dinor a 1, 2, 3, 4-tetranor metabolity, nevykazujú v prípade štúdií so zvieratami žiadnu alebo iba slabú biologickú aktivitu a vylučujú sa primárne močom.

### *Pediatrická populácia*

Otvorená farmakokinetická štúdia plazmatických koncentrácií kyseliny latanoprostu bola vykonaná u 22 dospelých a 25 pediatrických pacientov (od narodenia do <18 rokov veku) s očnou hypertenziou a glaukómom. Všetky vekové skupiny boli liečené latanoprostom 50 mcg/ml, jednou kvapkou denne do každého oka po dobu najmenej 2 týždňov. Systémová expozícia kyseliny latanoprostu bola približne 2-krát vyššia u 3 až <12 rokov a 6-krát vyššia u detí <3 rokov v porovnaní s dospelými, ale široké bezpečnostné rozmedzie pre systémové nežiaduce účinky bolo zachované (pozri časť 4.9). Stredná doba dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie bola 5 minút po podaní dávky vo všetkých vekových skupinách. Stredný plazmatický eliminačný polčas bol krátky (<20 minút), rovnaký u pediatrických aj dospelých pacientov a nevyústil do hromadenia kyseliny latanoprostu za ustálených podmienok do systémového obehu.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U niekoľkých druhov zvierat sa skúmala očná a systémová toxicita latanoprostu. Všeobecne je možné povedať, že latanoprost je dobre tolerovaný a hranica bezpečnosti je medzi klinickou dávkou do oka a systémovou toxicitou najmenej 1000-násobná. Preukázalo sa, že vysoké dávky latanoprostu, približne 100-krát vyššie než klinická dávka/kg telesnej váhy a podané intravenózne opiciam bez anestézie zvýšili rýchlosť dýchania, čo pravdepodobne naznačuje krátkodobú bronchokonstrikciu. V prípade štúdií so zvieratami sa nezistilo, že by latanoprost zvyšoval citlivosť.

U králikov alebo opíc neboli pri podaní dávok do 100 mikrogramov/oko/deň zistené žiadne toxické účinky na oči (klinická dávka je približne 1,5 mikrogramov/oko/deň). U opíc však bolo zistené, že latanoprost spôsoboval vyššiu pigmentáciu dúhovky.

Mechanizmom zvýšenej pigmentácie sa zdá byť stimulácia tvorby melanínu v melanocytoch dúhovky bez žiadnych pozorovaných proliferčných zmien. Zmena farby dúhovky môže byť trvalá.

V prípade štúdií skúmajúcich chronickú toxicitu očí sa nepreukázalo, že by aplikácia latanoprostu v dávke 6 mikrogramov/oko/deň spôsobovala zväčšenie palpebrálnej štrbiny. Tento účinok je



reverzibilný a dochádza k nemu pri podaní dávok nad hranicou klinickej dávky. Tento účinok nebol pozorovaný u ľudí.

Pri testoch na reverznú mutáciu s použitím baktérií, na génovú mutáciu lymfómu u myši a pri mikronukleárných testoch na myšiach bol latanoprost negatívny. Pri ľudských lymfocytoch boli pozorované *in vitro* chromozomálne aberácie. Podobné účinky boli zaznamenané s prostaglandínom F<sub>2α</sub>, prirodzene sa vyskytujúcom, čo naznačuje, že ide o skupinový efekt.

Dodatočné štúdie mutagenity na naplánovanú syntézu DNA *in vitro/in vivo* u potkanov boli negatívne a výsledky naznačujú, že latanoprost nemá mutagénny účinok. Štúdie karcinogenity boli u myši a potkanov negatívne.

V štúdiách so zvieratami nebolo zistené, že by mal latanoprost nejaký vplyv na plodnosť u oboch pohlaví. V prípade štúdie embryotoxicity u potkanov nebola pri podávaní intravenózných dávok latanoprostu (5, 50 a 250 mikrogramov/kg/deň) zistená žiadna embryotoxicita. Avšak u králikov mal latanoprost pri dávkach 5 mikrogramov/kg/deň a vyšších embryoleťálne účinky.

Dávka 5 mikrogramov/kg/deň (približne 100-krát vyššia než klinická dávka) spôsobila značnú embryofetálnu toxicitu charakterizovanú zvýšenou mierou neskorej resorpcie a potratov a zníženou hmotnosťou plodu.

Nebol zistený žiadny teratogénny potenciál.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

chlorid sodný  
benzalkónium-chlorid  
dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát  
hydrogenfosforečnan sodný  
čistená voda

### **6.2 Inkompatibility**

V štúdiách *in vitro* sa preukázalo, že pri zmiešaní očných kvapiek s obsahom tiomersalu s Arulatanom došlo k zrazeniu. Pri použití týchto liečiv je potrebné pred aplikovaním očných kvapiek dodržať aspoň päťminútový interval.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Čas použiteľnosti: 24 mesiacov  
Čas použiteľnosti po prvom otvorení fľašky: 4 týždne

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte a prepravujete v chlade (2 °C-8 °C).  
Fľašku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po prvom otvorení fľašky: uchovávajúte do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Fľaška a kvapkadlo z polyetylénu s nízkou hustotou. Viečko z polyetylénu s vysokou hustotou.

Každá fľaška obsahuje 2,5 ml očných roztokových kvapiek, čo zodpovedá približne 80 kvapkám roztoku.

Arulatan je k dispozícii v týchto veľkostiach balenia:

1 fľaška po 2,5 ml, 3 fľašky po 2,5 ml, 6 fľašiek po 2,5 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

64/0610/10-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 8. septembra 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. júna 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2022