

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arucom, 50 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 50 mikrogramów latanoprostu i 6,8 mg tymololu maleinianu, co odpowiada 5 mg tymololu.

Substancje pomocnicze:

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

Zawiera benzalkoniowy chlorek 0,20 mg/ml.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Arucom jest wskazany do stosowania w celu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. intraocular pressure, IOP) u dorosłych (również w podeszłym wieku) pacjentów z jaskrą z otwartym kątem oraz podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, u których reakcja na miejscowo stosowane leki β -adrenolityczne lub analogi prostaglandyn jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u osób dorosłych (w tym u pacjentów w podeszłym wieku):

Zalecane jest podawanie 1 kropli do chorego oka lub oczu raz na dobę.

W przypadku pominięcia jednej dawki, należy kontynuować leczenie podając kolejną zaplanowaną dawkę. Nie należy podawać dawki większej niż zalecana, która wynosi 1 kroplę raz na dobę do chorego oka lub oczu.

Po zastosowaniu uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub delikatne zamknięcie powiek na 2 minuty zmniejszy wchłanianie ogólnoustrojowe. Może to powodować zmniejszenie częstości występowania ogólnoustrojowych objawów niepożądanych i zwiększenie działania miejscowego.

Sposób podawania:

Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropleniem produktu i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem (patrz punkt 4.4).

Jeżeli stosowane są inne miejscowe leki okulistyczne, należy zachować co najmniej 5-minutową przerwę między ich podaniem.

Dzieci i młodzież:

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności stosowania leku Arucom u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Arucom jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- Nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Chorobami przebiegającymi z nadreaktywnością dróg oddechowych, w tym astmą oskrzelową, astmą w wywiadzie, ciężką, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.
- Bradykardią zatokową, zespołem chorego węzła zatokowego, blokiem zatokowo-przedsionkowym, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowanym stymulatorem serca, jawną niewydolnością serca, wstrząsem kardiogenym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania ogólne

Tak jak inne miejscowo stosowane leki okulistyczne, latanoprost i tymolol są wchłaniane ogólnoustrojowo. Ze względu na zawartość składnika β -adrenolitycznego, tymololu, mogą wystąpić takie same działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego, płuc, jak i inne działanie niepożądane obserwowane po podawaniu ogólnie działających leków blokujących receptory β -adrenergiczne. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po miejscowym zastosowaniu leków okulistycznych jest mniejsza niż po zastosowaniu ogólnym. Zmniejszenie wchłaniania ogólnoustrojowego, patrz punkt 4.2.

Zaburzenia serca:

U pacjentów z chorobami układu krążenia (np. choroba niedokrwienna serca, dławica Prinzmetala, niewydolność serca) i stosującymi leki β -adrenolityczne do obniżenia ciśnienia tętniczego, rozpoczęcie leczenia należy krytycznie ocenić i rozważyć zastosowanie terapii z użyciem innych substancji czynnych. Pacjentów z chorobami układu krążenia należy obserwować pod względem wystąpienia u nich oznak pogorszenia stanu zdrowia oraz objawów niepożądanych.

Ze względu na ich negatywny wpływ na czas przewodzenia, leki β -adrenolityczne należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia.

Zaburzenia naczyniowe

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego (np. ciężka postać choroby Raynaud'a lub zespół Raynaud'a).

Zaburzenia układu oddechowego

Po zastosowaniu okulistycznych leków β -adrenolitycznych donoszono o występowaniu objawów ze strony układu oddechowego, w tym zgonów w wyniku nagłego skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą. Latanoprost i tymolol należy stosować ostrożnie u pacjentów z lekką lub umiarkowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i tylko jeśli korzyści z terapii przewyższają potencjalne ryzyko.

Hipoglikemia i cukrzyca

Leki β -adrenolityczne należy ostrożnie stosować u pacjentów narażonych na wystąpienie samoistnej hipoglikemii lub chorych z chwiejną cukrzycą, ponieważ mogą one maskować objawy ostrej hipoglikemii.

Leki β -adrenolityczne mogą maskować objawy nadczynności tarczycy.

Znieczulenie do zabiegów chirurgicznych

Okulistyczne leki β -adrenolityczne mogą blokować układowe działanie β -antagonistyczne, np. adrenaliny. Lekarz anestezjolog powinien zostać poinformowany o stosowaniu przez pacjenta latanoprostu i tymololu w postaci kropli do oka, roztworu.

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania leków β -adrenolitycznych, pacjenci z atopią w wywiadzie lub z ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi wywołanymi przez różne alergeny w wywiadzie mogą silniej reagować na powtórne narażenie na działanie tychże alergenów, a dawki adrenaliny zazwyczaj stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych mogą być nieskuteczne.

Leczenie skojarzone

Mogą wystąpić interakcje tymololu z innymi lekami, (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Inne leki β -adrenolityczne

Jednoczesne podawanie latanoprostu i tymololu w postaci kropli do oczu (roztwór), z innym doustnym produktem β -adrenolitycznym może prowadzić do nasilenia działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znanych działań związanych z ogólnoustrojową blokadą receptorów β -adrenergicznych. Reakcje pacjentów należy dokładnie obserwować.

Nie zaleca się stosowania dwóch miejscowo działających leków β -adrenolitycznych (patrz punkt 4.5).

Wpływ na oczy

Latanoprost może stopniowo zmieniać kolor oczu poprzez zwiększenie ilości brązowego pigmentu w tęczęwce. Podobnie jak w przypadku stosowania innych produktów zawierających latanoprost, u 16-20% wszystkich pacjentów leczonych produktem zawierającym latanoprost i tymolol przez okres do roku, występowało zwiększenie pigmentacji tęczęwki (na podstawie dokumentacji fotograficznej). Takie działanie obserwuje się przede wszystkim u pacjentów o tęczęwkach mieszanego koloru, np. zielono-brązowych, żółto-brązowych lub niebiesko-szaro-brązowych, a związane jest to ze zwiększaniem zawartości melaniny w melanocytach zrębu tęczęwki. Zazwyczaj brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczęwki, ale zdarza się, że cała tęczęwka lub tylko jej część staje się bardziej brązowa. U pacjentów z jednobarwnymi tęczęwkami koloru niebieskiego, szarego, zielonego lub brązowego, w okresie dwóch lat obserwacji klinicznych leczenia latanoprestem, taka zmiana obserwowana była rzadko.

Zmiana koloru tęczęwki jest bardzo powolna i przez wiele miesięcy, a nawet lat może pozostawać niezauważona. Nie wiąże się ona z żadnymi objawami niepożądanymi czy zmianami patologicznymi.

Po zaprzestaniu leczenia nie obserwuje się dalszego zwiększania ilości brązowego pigmentu w tęczęwce, ale zmiana jej zabarwienia w trakcie leczenia może być trwała.

Znamiona ani plamki obecne na tęczęwkach nie ulegają zmianom w czasie leczenia.

Nie obserwowano odkładania się pigmentu w siatce włókien kolagenowych w kącie przesączania oka lub innych miejscach komory przedniej oka, ale pacjenci powinni być regularnie badani i, jeżeli dojdzie do zwiększenia pigmentacji tęczęwki, oraz w zależności od stanu klinicznego, można rozważyć przerwanie stosowania produktu.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwości zmiany zabarwienia tęczęwki leczonego oka. Leczenie jednego oka może prowadzić do trwałej heterochromii.

Brak udokumentowanego doświadczenia dotyczącego stosowania latanoprostu w jaskrze zapalnej, neowaskularnej, przewlekłej zamkniętego kąta lub jaskrze wrodzonej, jaskrze z otwartym kątem u pacjentów z pseudofakią oraz jaskrze barwnikowej. Latanoprost nie wpływa lub wywiera niewielki wpływ na źrenice, ale brak jest udokumentowanego doświadczenia dotyczącego stosowania w ostrych napadach jaskry z zamkniętym kątem. U tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Arucom do czasu uzyskania większego doświadczenia.

Latanoprost należy stosować ostrożnie u pacjentów z opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie i nie stosować u pacjentów z czynnym opryszczkowym zapaleniem rogówki lub nawracającym opryszczkowym zapaleniem rogówki w wywiadzie, szczególnie jeśli związane było ze

stosowaniem analogów prostaglandyny.

W trakcie leczenia latanoprostem obserwowano obrzęk płamki, w tym również jego torbielowatą postać. Objaw ten był wykrywany głównie u pacjentów z afakią, pseudofakią z przerwana tylną torebką soczewki, jak również u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia obrzęku płamki. U tych pacjentów produkt Arucom należy stosować ostrożnie.

Odwarstwianie naczyniówki

W wyniku stosowania leków zmniejszających wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymolol, acetazolamid) obserwowano odwarstwianie naczyniówki po zabiegach filtracji.

Choroby rogówki

Stosowanie okulistycznych leków β -adrenolitycznych może nasilać wysuszenie oka. Należy zachować ostrożność stosując lek u pacjentów z chorobami rogówki.

Stosowanie soczewek kontaktowych

Produkt Arucom zawiera benzalkoniowy chlorek, często stosowany w produktach okulistycznych jako środek konserwujący. Stwierdzono, że benzalkoniowy chlorek może powodować punktową keratopatię i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię, podrażnienie oka oraz odbarwienie miękkich soczewek kontaktowych. Zaleca się ścisłą obserwację podczas częstego lub długotrwałego stosowania produktu Arucom u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniem rogówki.

Benzalkoniowy chlorek może być wchłaniany przez soczewki kontaktowe, z tego względu należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropleniem produktu Arucom i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym ich założeniem (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

Dzieci i młodzież

Produkt zawierający latanoprost i tymolol nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji z innymi produktami leczniczymi dla produktu zawierającego latanoprost i tymolol.

Istnieje możliwość działania addytywnego powodującego niedociśnienie i (lub) znaczną bradykardię podczas równoczesnego stosowania kropli do oczu zawierających leki β -adrenolityczne i doustnych leków blokujących kanały wapniowe, leków β -adrenolitycznych, leków przeciwartmicyznych (w tym amiodaron), glikozydów naparstnicy, leków parasympatykomimetycznych lub guanetydyny.

Donoszono o paradoksalnym zwiększeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego po jednoczesnym podaniu do oka dwóch analogów prostaglandyn. Z tego powodu stosowanie dwu lub więcej prostaglandyn, analogów prostaglandyn lub pochodnych prostaglandyn nie jest zalecane.

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znane działanie związane z ogólnoustrojową blokadą beta-adrenergiczną może być nasilony w przypadku stosowania latanoprostu z tymololem u pacjentów przyjmujących doustne leki blokujące receptory beta-adrenergiczne. Z tego powodu równoczesne stosowanie dwu lub więcej miejscowych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne nie jest zalecane.

Sporadycznie zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenic po jednoczesnym podaniu do oka β -adrenolityków i adrenaliny (epinefryny).

Istnieje możliwość nasilenia działania produktu i wywołania niedociśnienia i (lub) znacznej bradykardii podczas równoczesnego stosowania kropli do oczu zawierających tymolol z doustnymi lekami blokującymi kanały wapniowe, guanetydyną lub lekami β -adrenolitycznymi,

przeciwarytmicznymi, glikozydami naparstnicy lub parasympatykomimetykami.

Podwyższenie ciśnienia krwi w wyniku nagłego odstawienia klonidyny może być nasilone podczas stosowania leków β -adrenolitycznych.

Leki β -adrenolityczne mogą nasilać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych. Mogą one maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe hipoglikemii (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Podczas jednoczesnego stosowania tymololu z inhibitorami CYP2D6 (np. chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna) zgłaszano przypadki nasilenia systemowej blokady beta-adrenergicznej (np. zmniejszony rytm serca, depresja).

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania latanoprostu i tymololu u kobiet w ciąży. Nie należy stosować produktów zawierających latanoprost i tymolol w ciąży, chyba że jest to konieczne. Informacje dotyczące postępowania zmniejszającego absorpcję ogólnoustrojową, patrz punkt 4.2. Badania epidemiologiczne nie wykazały działania powodującego wady rozwojowe płodu, ale wykazały istnienie ryzyka opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego podczas doustnego stosowania leków β -adrenolitycznych. Dodatkowo, u noworodków obserwowano objawy przedmiotowe i podmiotowe blokady beta-adrenergicznej (np. bradykardia, hipotensja, niewydolność oddechowa i hipoglikemia), jeśli β -adrenolityki podawano przed porodem. Jeśli lek Arucom stosowany jest przed porodem, noworodki należy ściśle monitorować przez pierwsze dni życia.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ latanoprostu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

W konsekwencji, leku zawierającego latanoprost i tymolol nie należy stosować w czasie ciąży (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Leki β -adrenolityczne przenikają do mleka kobiecego. Jednakże, przy zastosowaniu terapeutycznych dawek tymololu w kroplach do oczu, mało prawdopodobne jest, aby ilość wystarczająca do wywołania objawów klinicznych blokady beta-adrenergicznej u niemowląt, przeniknęła do mleka. Informacje dotyczące postępowania zmniejszającego absorpcję ogólnoustrojową, patrz punkt 4.2.

Latanoprost oraz jego metabolity mogą przenikać do mleka kobiecego. Dlatego też, nie należy stosować produktu Arucom u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały, aby produkt zawierający latanoprost i tymolol miał jakikolwiek wpływ na płodność zarówno u osobników męskich jak i żeńskich (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podanie kropli do oczu może powodować przejściowe zaburzenie ostrości widzenia. Nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podobnie jak w przypadku innych stosowanych miejscowo leków okulistycznych, krople do oczu, roztwory, zawierające latanoprost i tymolol absorbowane są do krążenia ogólnego. Może to powodować wystąpienie objawów niepożądanych, takich jak obserwowane podczas stosowania układowych środków beta-adrenergicznych. Częstość występowania układowych działań niepożądanych po miejscowym zastosowaniu środków okulistycznych jest mniejsza niż po zastosowaniu ogólnym. Wymienione działania niepożądane dotyczą objawów obserwowanych po zastosowaniu produktów z grupy okulistycznych leków β -adrenolitycznych.

W przypadku latanoprostu, większość działań niepożądanych dotyczy narządu wzroku. Na podstawie danych uzyskanych z wydłużonej fazy badań pilotażowych produktu zawierającego latanoprost i tymolol stwierdzono, że u 16-20% wszystkich pacjentów występowało zwiększenie pigmentacji tęczówki, które może być trwałe. W otwartym badaniu oceniającym bezpieczeństwo stosowania latanoprostu, które trwało 5 lat, u 33% pacjentów wystąpiła pigmentacja tęczówki (patrz punkt 4.4). Inne działania niepożądane dotyczące narządu wzroku były zazwyczaj przemijające i występowały podczas stosowania produktu.

W przypadku tymololu, najcięższe działania niepożądane miały charakter ogólnoustrojowy i obejmowały bradycardię, zaburzenia rytmu serca, zastoinową niewydolność serca, skurcz oskrzeli oraz reakcje alergiczne.

Poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych latanoprostu i tymololu w postaci kropli do oczu.

Działania niepożądane zostały uporządkowane według następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: Ból głowy.

Zaburzenia oka

Bardzo często: Zwiększenie pigmentacji tęczówki.

Często: Podrażnienie oka (w tym uczucie klucia, pieczenia i swędzenia), ból oka.

Niezbyt często: Przekrwienie oka, zapalenie spojówek, niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie, zapalenie powiek, zaburzenia dotyczące rogówki.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Wysypka skórna, świąd.

Opisywano dodatkowe działania niepożądane, związane ze stosowaniem poszczególnych składników produktu Arucom, obserwowane w badaniach klinicznych, zgłaszane spontanicznie lub opisywane w literaturze. Częstość ich występowania jest nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Latanoprost:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Opryszczkowe zapalenie rogówki

Zaburzenia układu nerwowego

Zawroty głowy.

Zaburzenia oka:

Zmiana rzęs i włosów pierwotnych (zwiększona długość, grubość, pigmentacja oraz ilość), punktikowate ubytki nabłonka, obrzęk okołoczołowy, zapalenie tęczówki i błony naczyniowej,

obrzęk płamki (u pacjentów z afakią, pseudofakią i przerwana tylną torebką soczewki lub u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia obrzęku płamki). Suchość oka, zapalenie rogówki, obrzęk i nadżerka rogówki, nieprawidłowo skierowane rzęsy, czasami prowadzące do podrażnienia oka oraz powstawanie torbieli tęczówki.

Zaburzenia serca:

Zaostrzenie dławicy piersiowej u pacjentów z wcześniej rozpoznaną chorobą, kołatanie serca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Astma, zaostrzenie astmy, duszność.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Ciemnienie skóry powiek.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Ból stawów, ból mięśni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Ból w klatce piersiowej.

Tymolol:

Zaburzenia układu immunologicznego

Objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, miejscowa i uogólniona wysypka skórna, świąd, reakcje anafilaktyczne.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Hipoglikemia.

Zaburzenia psychiczne

Depresja, utrata pamięci, obniżenie libido, bezsenność, koszmary senne.

Zaburzenia układu nerwowego

Zawroty głowy, parestezje, niedokrwienie mózgu, epizody mózgowo-naczyniowe, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych miastonii, omdlenia, ból głowy.

Zaburzenia oka

Objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka (np. palenie, pieczenie, swędzenie, łzawienie, zaczerwienienie), zapalenie powiek, zapalenie rogówki, zaburzenia widzenia i odwarstwianie naczyniówki będące następstwem chirurgicznego zabiegu filtracyjnego (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Zmniejszenie czucia rogówki, suchość oka, nadżerka rogówki, opadanie powiek, podwójne widzenie, zaburzenia widzenia obejmujące zmiany refrakcji (uwarunkowane w niektórych przypadkach przerwaniem leczenia zwężającego źrenicę).

Zaburzenia ucha i błędnika

Szumy uszne.

Zaburzenia serca

Kołatania serca, obrzęk, zaburzenia rytmu serca, bradykardia, ból w klatce piersiowej, zatrzymanie akcji serca, blok serca, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca.

Zaburzenia naczyniowe

Obniżenie ciśnienia tętniczego, objaw Raynauda, zespół chłodnych rąk i stóp.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Skurcz oskrzeli (głównie u pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami skurczowymi oskrzeli), duszność, kaszel.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zaburzenia smaku, nudności, biegunka, niestrawność, uczucie suchości w jamie ustnej, ból brzucha, wymioty.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Łysienie, wysypka podobna do łuszczycowej lub nasilenie objawów łuszczycy, wysypka skórna.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bóle mięśni.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Zaburzenia czynności seksualnych, obniżone libido.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Oslabienie i zmęczenie.

Dzieci i młodzież

Patrz wyżej. Arucom nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu Arucom u ludzi.

Objawy uogólnionego przedawkowania tymololu to: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli oraz zatrzymanie akcji serca. W przypadku wystąpienia tych objawów, należy wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące. W przeprowadzonych badaniach ustalono, że tymolol nie jest usuwany z organizmu podczas dializy.

Oprócz objawów podrażnienia oka oraz przekrwienia spojówek, nie zaobserwowano innych ocznych lub ogólnych objawów przedawkowania latanoprostu.

Jeżeli dojdzie do przypadkowego spożycia latanoprostu, mogą być przydatne następujące informacje: Leczenie: płukanie żołądka, jeżeli konieczne. Leczenie objawowe: Latanoprost jest w dużym stopniu metabolizowany podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Dożylny wlew 3 µg/kg u zdrowych ochotników nie wywoływał żadnych objawów, natomiast dawka 5,5 - 10 µg/kg wywołała nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, zmęczenie, uderzenia gorąca i nadmierne pocenie. Nasilenie objawów było łagodne do umiarkowanego i ustępowały one bez leczenia, po upływie 4 godzin od zakończenia wlewu.

Dzieci i młodzież

Patrz wyżej. Arucom nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne, leki blokujące receptory β-adrenergiczne - tymolol, produkty złożone.

Kod ATC: S01ED51

Mechanizm działania

Produkt Arucom zawiera dwie substancje czynne: latanoprost oraz tymololu maleinian. Obydwie substancje obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) w wyniku różnych mechanizmów działania, a ich wspólne podanie prowadzi do większego obniżenia IOP, w porównaniu do działania każdej substancji osobno.

Latanoprost, analog prostaglandyny $F_{2\alpha}$, jest selektywnym prostanoidowym agonistą receptorów FP, który prowadzi do obniżenia IOP poprzez zwiększanie odpływu cieczy wodnistej. Głównym mechanizmem działania jest zwiększanie przepływu naczyniówkowo-twardówkowego. Ponadto, u ludzi obserwuje się również pewne ułatwienie przepływu (zmniejszenie oporu odpływu przez siateczkę beleczkową). Latanoprost nie ma istotnego wpływu na produkcję cieczy wodnistej, bariery krew-ciecz wodnista, jak również na wewnątrzgałkowe krążenie krwi.

Długotrwałe leczenie latanoprostem oczu u małą, które poddano pozatorebkowemu usunięciu soczewki, nie wpłynęło na czynność naczyń krwionośnych siatkówki, co zostało udowodnione w badaniu angiografii fluorescencyjnej.

Podczas krótkotrwałego leczenia pacjentów z pseudofakią latanoprost również nie wywoływał przecieku fluoresceiny do tylnego odcinka oka.

Tymolol jest nieselektywnym β -adrenolitykiem, działającym na receptory adrenergiczne β_1 oraz β_2 , nie posiada istotnej aktywności sympatykomimetycznej, nie osłabia wyraźnie pracy mięśnia sercowego ani nie działa stabilizująco na błonę komórkową. Tymolol obniża IOP poprzez zmniejszanie wytwarzania cieczy wodnistej w nabłonku rzęskowym.

Dokładny mechanizm działania leku nie jest dokładnie poznany, ale prawdopodobnie hamuje on nadmierne wytwarzanie cyklicznego AMP pobudzone przez endogenną stymulację beta-adrenergiczną.

Nie stwierdzono istotnego wpływu tymololu na przepuszczalność bariery krew-ciecz wodnista dla białek osocza. W badaniach na królikach, długotrwałe leczenie tymololem nie miało wpływu na wewnątrzgałkowy przepływ krwi.

Działania farmakodynamiczne

W badaniach ustalających dawkę, krople do oczu zawierające latanoprost i tymolol spowodowały istotnie większe obniżenie średniego dobowego IOP w porównaniu do monoterapii tymololem lub latanoprostem podawanymi raz na dobę. W dwóch trwających sześć miesięcy, dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, działanie produktu zawierającego latanoprost i tymolol obniżające IOP porównano z monoterapią latanoprostem i tymololem u pacjentów z IOP o wartości przynajmniej 25 mm Hg lub większej. Po początkowym okresie 2-4 tygodni podawania tymololu (średnie obniżenie IOP o 5 mmHg od włączenia), zaobserwowano dodatkowe zmniejszenie średniego IOP o 3,1; 2,0 oraz 0,6 mmHg po 6-miesięcznym leczeniu odpowiednio kroplami latanoprost z tymololem, samym latanoprostem i samym tymololem (podawanymi dwa razy na dobę). Działanie obniżające IOP kropli do oczu latanoprost z tymololem utrzymywało się w 6-miesięcznej otwartej fazie przedłużonej tego badania.

Istnieją dane wskazujące, że stosowanie leku wieczorem może skuteczniej obniżać IOP niż stosowanie rano. Jednak, chcąc zalecić pacjentowi poranne lub wieczorne stosowanie, należy wziąć pod uwagę tryb życia pacjenta i możliwość przestrzegania tych zaleceń.

Należy mieć na uwadze, że w przypadku niedostatecznej skuteczności produktu złożonego, może być wciąż skuteczne zastosowanie pojedynczych składników, tymololu i latanoprostu w osobnych produktach raz na dobę, co wykazują wyniki badań.

Działanie produktu Arucom rozpoczyna się w ciągu godziny od podania, a maksymalnie działanie jest osiągnięte w ciągu sześciu do ośmiu godzin. Wystarczające obniżenie IOP utrzymuje się do 24 godzin

po podaniu wielokrotnym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Latanoprost

Latanoprost jest prolekiem w postaci estru izopropylowego, który jest nieaktywny, a po hydrolizie do kwasu, zachodzącej w rogówce przy udziale esteraz, staje się bioaktywny. Prolek dobrze się wchłania przez rogówkę i jak wszystkie leki przenikające do cieczy wodnistej jest hydrolizowany podczas przenikania przez rogówkę. Badania u ludzi wykazały, że maksymalne stężenie w cieczy wodnistej, około 15–30 ng/ml, występuje po około 2 godzinach po podaniu miejscowym samego latanoprostu. Po miejscowym podaniu u małp, latanoprost jest dystrybuowany głównie w odcinku przednim oka, w spojówce i powiekach.

Klirens osoczowy kwasu latanoprostowego wynosi 0,4 l/h/kg, mała objętość dystrybucji, 0,16 l/kg, skutkuje krótkim okresem półtrwania w osoczu, 17 minut. Po miejscowym podaniu do oka, biodostępność kwasu latanoprostowego wynosi 45%. Kwas latanoprostowy wiąże się z białkami osocza w 87%.

W oku kwas latanoprostowy praktycznie nie jest metabolizowany. Metabolizm przebiega głównie w wątrobie. Główne metabolity, 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor, nie wykazują lub wykazują nieznaczną aktywność biologiczną w badaniach na zwierzętach i są wydalone głównie w moczu.

Tymolol

Maksymalne stężenie tymololu w cieczy wodnistej osiągane jest po około 1 godzinie po miejscowym zastosowaniu kropli do oczu. Część dawki przenika do krwioobiegu, a maksymalne stężenie w osoczu, 1 ng/ml, osiągane jest po 10 do 20 minutach po miejscowym podaniu jednej kropli produktu do każdego oka raz na dobę (300 µg/dobę). Okres półtrwania produktu w osoczu wynosi około 6 godzin.

Tymolol jest głównie metabolizowany w wątrobie. Metabolity tymololu są wydalone w moczu wraz z częścią leku w postaci niezmienionej.

Arucom

Nie zaobserwowano żadnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy latanoprestem i tymololem, mimo iż występowało około 2-krotnie większe stężenie kwasu latanoprostowego w cieczy wodnistej po upływie 1–4 godzin od podania kropli do oczu Arucom, w porównaniu do monoterapii.

Populacja pediatryczna

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku Arucom u dzieci i młodzieży do 18 roku życia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa dla oka i ogólnoustrojowego poszczególnych składników leku jest dobrze poznany. Nie zaobserwowano niepożądanych objawów ze strony oka ani ogólnych u królików leczonych miejscowo produktem złożonym lub jednocześnie podawanymi roztworami okulistycznymi latanoprostu i tymololu. Badania bezpieczeństwa farmakologicznego, genotoksyczności oraz kancerogenności obydwu składników leku nie wykazały szczególnych zagrożeń u ludzi. Latanoprost nie wpływa na gojenie się ran rogówki u królików, natomiast tymolol hamował ten proces u królików i małp podczas podawania kropli częściej niż raz na dobę.

Dla latanoprostu nie obserwowano wpływu na płodność samców i samic szczura ani działania teratogennego u szczurów i królików. Nie zaobserwowano embriotoksyczności u szczurów po zastosowaniu dożylnych dawek do 250 µg/kg/dobę. Jednakże, latanoprost powodował uszkodzenie

zarodka i płodu polegające na zwiększonym występowaniu późnej resorpcji i poronienia oraz zmniejszeniu masy ciała płodów u królików, w przypadku dawek dożylnych w wysokości 5 µg/kg/dobę i większych (około 100-krotność dawki terapeutycznej).

Tymolol nie wykazał wpływu na płodność samców i samic szczura ani działania teratogennego u myszy, szczurów i królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek, benzalkoniowy chlorek, sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan bezwodny, woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Badania *in vitro* wykazały, że pod wpływem zmieszania produktu leczniczego zawierającego latanoprost i tymolol z kroplami do oczu zawierającymi tiomersal, następowało wytrącenie substancji. Jeśli konieczne jest podawanie leków zawierających tiomersal z produktem Arucom, krople do oczu, roztwór, należy zachować odstęp co najmniej 5 minut między zakraplaniem poszczególnych preparatów.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu: 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Po pierwszym otwarciu zużyć w ciągu 4 tygodni: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z LDPE (5 ml) z kropłomierzem z LDPE i zakrętką z HDPE.

Każda butelka zawiera 2,5 kropli do oczu, roztworu.

Arucom dostępny jest w następujących wielkościach opakowań:

1 butelka zawierająca 2,5 ml

3 butelki zawierające po 2,5 ml

6 butelek zawierających po 2,5 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez 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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**