

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

GLAUMAX, 50µg/ml, silmatilgad, lahus

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab toimeainena 50µg latanoprosti.

INN. Latanoprostum

Teadaolevat toimet omav aine: bansalkooniumkloriid 0,2 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus

Läbipaistev värvitu lahus.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Silmasisese rõhu alandamiseks avatud nurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooni korral.

Silmasisese rõhu alandamine lastel, kellel esineb kõrgeenenud silmasisene rõhk ja laste glaukoom.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Okulaarne.

Annustamine

*Soovitav annustamine täiskasvanutele (kaasa arvatud eakad patsiendid):*

Manustada üks tilk ravimit kahjustunud silma üks kord ööpäevas. Optimaalne toime saavutatakse siis, kui GLAUMAXi manustatakse õhtuti.

*Lapsed:*

GLAUMAXi silmatilgad manustatakse lastele samades annustes täiskasvanutega. Latanoprosti kasutamise kohta enneaegsetel lastel (vanuses alla 36 gestatsiooninädala) andmed puuduvad. Teave ravimi kasutamise kohta alla 1-aastastel lastel on piiratud (4 patsienti) (vt lõik 5.1).

Uuringud on näidanud, et sagedasem kui üks kord päevas latanoprosti manustamine vähendab ravimi silmasisest rõhku alandavat toimet.

Ühe annuse vahelejäamisel tuleb ravikuuri jätkata tavalisel viisil järgmisest annustamise korrast.

Mannustamine

Pärast tilgutamist on soovitatav lühiajaliselt hoida silmad kinni ning vajutada ühe minuti jooksul silma ninapoolsele nurgale. See vähendab ravimi süsteemset imendumist ja süsteemsete kõrvaltoimete tekkimise võimalust.

Kontaktläätsed tuleb enne ravimi kasutamist eemaldada. Tagasi võib need panna mitte varem kui 15 minutit pärast ravimi kasutamist.

Kui kasutatakse rohkem kui üht silma tilgutatavat ravimit, peab kahe ravimi manustamise vahe olema vähemalt 5 minutit.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus latanoprosti või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiane suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Latanoprost võib põhjustada järk-järgulist silmavärvi muutumist, kuna suurendab melanosoomide hulka melanotsüütides. Enne ravi alustamist peab patsienti teavitama võimalikust iirise värvi püsivast muutusest. Ühepoolse ravi tulemusena võib kujuneda püsiv heterokroomia.

Värvuse muutus esineb sagedamini patsientidel, kellel on vikerkestad segavärvilised (sinakaspruunid, hallikaspruunid, rohekaspruunid või kollakaspruunid). Enamasti ilmneb silmavärvi muutus esimese 8 ravikuu jooksul, kuid vähestel patsientidel võib avalduda ka hiljem. 4-aastase uuringu vältel ilmes silmavärvi muutust 30% patsientidest. Vikerkesta värvuse muutus on enamusel juhtudest kerge ja ei pruugi olla kliiniliselt täheldatav. Patsientide hulgas, kelle vikerkestad on segavärvilised, on värvuse muutuse esinemissagedus suurem ning kõige sagedamini võib seda esineda kollakaspruuni vikerkestaga patsientidel. Ühtlaselt sinise silmavärviga patsientidel ei ole sellist muutust täheldatud ning ühtlaselt halli, rohelise või pruuni silmavärviga on sellist muutust esinenud harva.

Silmavärvi muutumine ei ole põhjustatud melanotsüütide arvu suurenemisest, vaid melaniini sisalduse suurenemisest vikerkesta strooma melanotsüütides. Tüüpiliselt hakkab pruun pigmentatsioon haiges silmas laienema kontsentriselt pupilli ümbrusest perifeeria suunas, kuid pruunimaks võib muutuda kogu vikerkest või ka osa sellest. Pärast ravi katkestamist ei ole täheldatud pruuni pigmendi koguse edaspidist suurenemist vikerkestas. Uuringute andmetel ei ole see nähtus millegi sümptom ega ka patoloogiline muutus.

Latanoprost ei mõjuta pigmentlaike ega ka tähne vikerkestal. Uuringutes ei ole täheldatud pigmendi kogunemist trabekulaarsesse võrgustikku ega ka silma eeskambrisse. Latanoprosti kasutamise viieaastase kliinilise kogemuse kohaselt ei ole vikerkesta pigmentatsiooni suurenemine põhjustanud mingeid negatiivseid kliinilisi tagajärgi ja vikerkesta pigmenteerumise korral võib GLAUMAXi kasutamist jätkata. Siiski tuleb patsienti regulaarselt jälgida ja kui kliiniline seisund nõuab, tuleb GLAUMAXi kasutamine katkestada.

Latanoprost võib järk-järgult põhjustada muutusi ravitava silma ripsmetes. Muutused võivad seisneda ripsmete pikenedes, paksenedes, tumenedes ja/või tihenedes. Eespool kirjeldatud muutused on ravi lõpetamisel pöörduvad.

Latanoprosti kasutamise kohta kroonilise suletud nurga glaukoomi, avatud nurga pseudofaakiaga glaukoomi ja pigmenteerse glaukoomi korral on andmed piiratud. Puuduvad kogemused latanoprosti kasutamise kohta silma põletikulise ja neovaskulaarse glaukoomi, silma põletikuliste seisundite või kaasasündinud glaukoomi korral.

Latanoprosti toime pupillile kas puudub või on nõrk, kuid kogemused ägeda suletud nurga glaukoomi ravis puuduvad. Seetõttu on soovitatav taoliste seisundite korral kasutada GLAUMAXi ettevaatusega.

Latanoprosti kasutamise kohta kae eemaldamisele eelneval perioperatiivsel perioodil on andmed piiratud. Need patsiendid peavad GLAUMAXi kasutama ettevaatlikult.

Eriiline ettevaatus on vajalik latanoprosti manustamisel herpeetilise keratiidi anamneesiga patsientidele ning ravimit ei tohi kasutada aktiivse *herpes simplex*'i keratiidi ja spetsiifiliselt prostaglandiini analoogidega seotud retsidiveeruva herpeetilise keratiidi puhul.

Ettevaatlik peab olema GLAUMAXi kasutamisega afaakiaga patsientidel, tagumise läätsekihnu rebendi või eeskambriläätse pseudofaakiaga patsientidel ja patsientidel, kellel on kõrgenenud risk tsüstoidsele makulaarsele tursele (vt lõik 4.8).

Ettevaatlikult tuleb GLAUMAXi kasutada patsientidel, kellel on soodumus iriidi/uveidi tekkeks.

Raskekujulise või ebastabiilse astmaga patsientide ravi osas kogemused puuduvad, seetõttu tuleb taolisi patsiente ravida ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Täheldatud on periorbitaalse naha värvimuutust, eelkõige Jaapani päritolu patsientidel. Praeguseks olemasolev kogemus lubab järeldada, et nahavärvuse muutus ei ole püsiv ja osadel juhtudel on see taandunud ka latanoprosti kasutamise jätkamisel.

GLAUMAX sisaldab bensalkooniumkloriidi (konservant). On täheldatud, et bensalkooniumkloriid põhjustab punktjat keratopaatiat ja/või toksilist haavandilist keratopaatiat, võib tekitada silmärritust ja muuta pehmed kontaktläätsed värvituks. Kuivade silmade ja kahjustatud sarvkestaga patsiente tuleb GLAUMAXi sagedasel või pikaajalisel kasutamisel hoolikalt jälgida. Kuna kontaktläätsed võivad absorbeerida bensalkooniumkloriidi, tuleb need enne GLAUMAXi kasutamist eemaldada ning kasutada võib neid uuesti 15 minuti pärast (vt lõik 4.2).

#### *Lapsed*

Andmed GLAUMAXi tõhususe ja ohutuse kohta lastel vanuses kuni 1 eluaastat on puudulikud (vaid 4 patsienti) (vt lõik 5.1). Enneaegsete laste (vanuses alla 36 gestatsiooninäda) kohta tõhusus- ja ohutusandmeid ei ole.

Esmase kaasasündinud glaukoomi (PCG) diagnoosiga laste puhul vanuses 0...3 aastat jääb esmavalikuks operatiivne ravi, st trabekulotoomia või goniotoomia.

Ohutusandmed pikaajalise kasutamise kohta lastel puuduvad.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Andmed koostoimete kohta puuduvad.

Kahe või enama prostaglandiini analoogi samaaegne manustamine silma põhjustab silmasisese rõhu paradoksaalset tõusu, mille tõttu tuleks vältida mitme prostaglandiini, prostaglandiini analoogi või derivaadi üheaegset kasutamist.

## Lapsed

Uuringud on viidud läbi üksnes täiskasvanutel, lastel koostoitmete uuringuid tehtud ei ole.

### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

#### Rasedus

Latanoprosti ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud. Kuna ei saa välistada ohtu raseduse kulule, lootele ja vastündinule, ei tohi GLAUMAXi raseduse ajal kasutada.

#### Imetamine

Latanoprost ja selle metaboliidid erituvad tõenäoliselt rinnapiima ja seetõttu ei tohi GLAUMAXi kasutamise ajal rinnaga toita või tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

#### Fertiilsus

Latanoprostil ei ole loomuringutes leitud mingeid toimeid isas- või emasloomade fertiilsusele.

### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nagu ka teiste silmaravimite puhul, võib silmatilkade silma tilgutamine põhjustada mööduvat nägemise hägustumist.

Kuni selle möödumiseni tuleb patsientidele soovitada autot mitte juhtida ega masinaid käsitseda.

### 4.8 Kõrvaltoimed

Enamik täheldatud kõrvaltoimetest ilmneb silmades.

Kõrvaltoimete esinemissagedust liigitatakse järgnevalt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ). Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal). Turustamisjärgselt täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedust ei saa määrata, kuna need pärinevad spontaansetest teatistest.

MedDRA organsüsteemide klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Teadmata	herpeetiline keratiit
<i>Silma kahjustused</i>	Väga sage	vikerkesta pigmentatsiooni tugevnemine
		kergekujuline kuni mõõdukas konjunktiivihüperemia
		silma ärritus (kergeloomuline võõrkehahatunne silmas);
	ripsmete muutumine (tumenemine, tihenemine, pikenemine, paksenemine)* * enamikul juhtudest Jaapani päritolu patsientidel	
Sage	mööduvad epiteeli punkterosioonid (enamasti sümptomiteta)	
	blefariit	

		silmavalu
	Aeg-ajalt	silmalau turse: silma kuivus, keratiit, nägemise hägustumine, konjunktiviit
	Harv	iriit/uveit (reeglina on nendel patsientidel eelnevalt kaasnenud iriiti ja uveiti põhjustavaid faktoreid; vt lõik 4.4)
		makulaarne turse
		sümptomaatiline sarvkesta turse ja erosioonid
		periorbitaalne turse
		silmalaugude naha tumenemine ja lokaalsed nahareaktsioonid silmalaugudel
		valesti suunatud ripsmed, mis võivad mõnikord põhjustada silma ärritust.
	Teadmata	iirise tsüst
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Teadmata	peavalu, peapööritus
<i>Südame häired</i>	Väga harv	olemasoleva stenokardia ägenemine.
	Teadmata	palpitatsioonid
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Harv	astma; astma süvenemine ja düspnoe
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Aeg-ajalt	nahalööve
	Harv	silmalaugude naha tumenemine lokaalsed nahareaktsioonid silmalaugudel
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Teadmata	müalgia, artralgia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Väga harv	valu rinnus

Latanoprosti kasutamisel on harva esinenud makula turset. Peamiselt on turse esinenud afaakiaga ja pseudofaakiaga (teadaolev riskifaktor makula turse tekkeks) patsientidel, kellel on tagumise läätsekihnu või eeskambriäätse rebend, samuti diabeetilise retinopaatia ja võrkkesta veresoonte oklusiooni korral. Välistada ei saa seost latanoprosti kasutamise ja makula seletamatu turse vahel. Latanoprosti kasutamisel on harva esinenud astmat, selle süvenemist ja düspnoed. Astmat põdevate patsientide kohta on informatsioon puudulik, kuid mõõduka raskusastmega patsientidel, kes said steroid- või mittesteroidravi, ei mõjutanud latanoprost kopsude talitust. Puuduvad kogemused raskeloomulise või ebastabiilse astmaga patsientidega, mille tõttu tuleb nende ravimisel olla ettevaatlik.

#### *Lapsed*

Kahes lühiajalises kliinilises uuringus täheldatud GLAUMAXi ohutusprofiil oli analoogne täiskasvanu omaga, seega uusi kõrvaltoimeid ei avastatud. Erinevates laste alarühmades täheldatud lühiajalised ohutusprofiilid ühtisid samuti (vt lõik 5.1). Uuring hõlmas 93 last (25 ja 68) ning kestis alla 12 nädala. Järgmised kõrvaltoimeid esinevad lastel võrreldes täiskasvanutega sagedamini: nasofarüngiit (5,9%), konjunktivi hüperemia (4,4%) ja pürektsia (2,9%).

## 4.9 Üleannustamine

Latanoprosti üleannustamise korral ei ole peale silmade ärrituse ja konjunktiivide hüperemia tekkinud muid kõrvaltoimeid.

Juhul, kui GLAUMAXi on annustatud suu kaudu, on vajalik järgnev informatsioon: üks pudel sisaldab 125 µg latanoprosti. Üle 90% preparaadist metaboliseerub esmase maksapassažii käigus. Ravimi venoosne infusioon 3 µg/kg ei kutsunud esile mingeid sümptomeid, annuses 5,5 kuni 10 µg/kg tekkisid iiveldus, kõhuvalu, uimasus, väsimus, kuumahood ning higistamine. Latanoprosti manustamisel ahvidele kuni 500 µg/kg ei ole täheldatud tõsiseid kõrvaltoimeid kardiovaskulaarsüsteemile.

Latanoprosti intravenooset manustamist ahvidele on seostatud mööduva bronhokonstriksiooniga. Siiski ei põhjustanud latanoprost paiksel (silma) manustamisel keskmise raskusastme bronhiaalastmaga patsientidele seitsmekordses terapeutilises annuses bronhokonstriksiooni.

### Ravi

Latanoprosti üleannustamisel on ravi sümptomaatiline.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised glaukoomivastased ained, ATC-kood: S01EE01.

### Toimemehhanism

Latanoprost, prostaglandiin F<sub>2α</sub> analoog, on prostanoidi FP-retseptorite agonist. Latanoprost vähendab silmasisest rõhku vesivedeliku väljavoolu suurendamise kaudu. Silmasisese rõhu langus algab umbes 3 kuni 4 tunni jooksul pärast manustamist ning maksimaalne toimetugevus saabub 8 kuni 12 tunni järel. Rõhu langus jääb püsima vähemalt 24 tunniks.

Uuringud katseloomadel ja inimestel näitavad, et latanoprosti peamiseks toimemehhanismiks on uveoskleraalse väljavoolu suurenemine, kuigi inimestel on täheldatud mõningal määral ka väljavoolutakistuse vähenemist.

### Farmakodünaamilised toimed

Uuringud on tõestanud latanoprosti efektiivsust monoteeraapiana. Samuti on teostatud uuringuid latanoprosti teiste ravimitega kombineerides, mis näitavad, et latanoprost on toimiv ka kombinatsioonis beeta-adrenergiliste antagonistidega (timolool). Lühiajalised uuringud (1 kuni 2 nädalat) näitavad, et kombineerides latanoprosti adrenergiliste agonistidega (dipivalüülepinefriiniga) ja suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitoritega (atsetasoolamiididega) on toime aditiivne. Kombinatsioonis koliinergiliste retseptorite agonistidega (pilokarpiin) on latanoprosti koostoime osaliselt aditiivne.

Latanoprostil ei ole silma vesivedeliku tootmisele märkimisväärset toimet, samuti ei ole leitud toimet vere ja silma vesivedeliku vahelisele barjäärile. Ahvidel tehtud katsed näitavad, et latanoprosti

kasutamisel kliinilistes annustes ei ole tal toimet intraokulaarsele vereringele või on see toime mitteoluline. Paikse manustamise korral on võimalik kerge kuni mõõduka konjunktivaalse ja episkleraalse hüperemia teke.

Ekstrakapsulaarse läätse eemaldamise läbi teinud ahvide silmade krooniline ravimine latanoprostiga ei mõjutanud fluorestsüangiograafilise meetodi andmetel silma võrkkesta veresooni.

Latanoprost ei indutseerinud lühiajalise ravi korral inimesel pseudofaakiliste silmade tagumises segmendis fluorestsüini lekkimist.

Latanoprostil pole leitud kliinilistes annustes kasutamisel märkimisväärset farmakoloogilist toimet südame- ja veresoonekonnale ning hingamiselditele.

### Lapsed

Latanoprosti tõhusust võrreldes timolooliga demonstreeriti topeltpimedas latanoprosti kliinilises uuringus, mis kestis 12 nädalat ja hõlmas 107 silma hüpertensiooni ja glaukoomi diagnoosiga lapspatientide vanuses alla 18 aastat. Vastsündinute vanuse alampiiriks aktsepteeriti 36 gestatsiooninädalat. Manustamisskeem oli järgmine: 0,005% latanoprosti 1 kord päevas või 0,5% (alla 3-aastaste laste puhul valikuliselt 0,25%) timolooli 2 korda päevas. Esmaseks tõhususe tulemuseks oli uuringu 12. nädalal silma siserõhu (IOP) keskmine langus võrreldes esialgsega. Silma siserõhu keskmine IOP langus mõlemas uuritava ravimi rühmas oli sarnane. Keskmine IOP langus 12. nädalal oli kõigis uuritud latanoprosti vanuserühmades (0...<3 aastat, 3...<12 aastat, 12...18 aastat) identne timoloolirühma tulemusega. Tõhususe andmed vanuserühmas 0...<3 aastat põhinesid 13-1 latanoprosti saanud patsiendil. Andmeid enneaegsete laste (vanuses alla 36 gestatsiooninädala) kohta ei ole.

IOP langus latanoprosti- ja timoloolirühmas oli omavahel identne nende patsientide alarühmas, kel esines kaasasündinud/infantiilne glaukoom (PCG) ja samuti mitte-PCG (st juveniilse avatud nurga glaukoomi ja afaakilise glaukoomi puhul) alarühmas.

Esmane silma siserõhu (IOP) keskmine langus täheldati esimese ravinädala möödudes ning see jäi püsima kogu 12-nädalase uuringu kestel sarnaselt täiskasvanutega (vt Tabel).

<b>Tabel. IOP langus (mmHg) 12. nädalal ravirühma ja algdiagnoosi alusel</b>				
	<b>Latanoprost N = 53</b>		<b>Timolool N = 54</b>	
Algne keskmine (SH)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Muutus võrreldes algsega 12. nädalal <sup>†</sup> (SH)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
p-väärtus vs. timolool 0,2056	0,2056			
	<b>PCG N = 28</b>	<b>Mitte- PCG N = 25</b>	<b>PCG N = 26</b>	<b>Mitte-PCG N = 28</b>
Algne keskmine (SH)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Muutus võrreldes algsega 12. nädalal <sup>†</sup> (SH)	-5,90	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-väärtus vs. timolool 0,2056	0,6957	0,1317		

SH: standardhälve.

<sup>†</sup>Kohandatud hinnang kovariatsiooni (ANCOVA) mudeli analüüsi alusel.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Latanoprost on isopropüülester, ravimi inaktiivne eelvorm, mis pärast hüdrolüüsumist latanoprosti vabaks happeks muutub bioloogiliselt toimivaks. Ravimi eelvorm imendub läbi sarvkesta vesivedelikku, hüdrolüüsudes transpordi ajal. Maksimaalne kontsentratsioon vesivedelikus saabub pärast paikset manustamist 2 tunni pärast.

Latanoprost jaotub peamiselt silma eesmisel segmentis, konjunktivis ja silmalaugudes. Silma tagumisse segmenti jõuavad ravimist ainult tühisid kogused.

Latanoprosti vaba hape silmas praktiliselt ei metaboliseeru. Ravimi peamine metabolism toimub maksas. Tekkivad metaboliidid (1,2-dimeer ja 1,2,3,4-tetrameer) olulist bioloogilist toimet ei oma. Ravimi poolväärtusaeg plasmas on 17 minutit. Metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga.

### *Lapsed*

Plasma latanoprosthappe kontsentratsioonide avatud farmakokineetilise uuringusse kaasati 22 täiskasvanut ja 25 last (vanuses 0...<18 aasta) silma hüpertensiooni ja glaukoomi diagnoosiga. Kõik vanuserühmad said 2 nädala jooksul 1 tilga 0,005% latanoprosti päevas mõlemasse silma. Latanoprosthappe süsteemne toime oli 3...<12-aastastel lastel ca 2 korda suurem ja alla 3-aastastel lastel 6 korda suurem kui täiskasvanutel, kuid süsteemsete kõrvaltoimete lai ohutusvahemik jäi samaks (vt lõik 4.9). Kõigis vanuserühmades täheldati plasma maksimaalse kontsentratsiooni saavutamise keskmiseks ajaks 5 minutit pärast ravimi manustamist. Keskmise plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg oli võrdselt lühike (alla 20 minuti) nii lastel kui ka täiskasvanutel, mis hoidis ära tasakaalukontsentratsiooni tingimustes latanoprosthappe kuhjumist süsteemses vereringes.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Latanoprosti silma- ning süsteemset toimet on uuritud mitmel loomaliigil. Üldiselt on latanoprost hästi talutav ja ohutu. Süsteemset toksilisust põhjustab annus, mis on vähemalt 1000 korda suurem kui silma manustatav terapeutiline annus. Näidatud on, et ilma anesteesiata intravenoosselt ahvidele manustatud latanoprosti suured annused (umbes 100 korda suuremad kui terapeutiline annus keha kilogrammi kohta) suurendavad hingamissagedust, mis viitab ilmselt lühikesest kestusega bronhokonstriksioonile. Loomkatsed ei näita, et latanoprostil oleks sensibiliseerivaid toimeid.

Küülikutel või ahvidel ei ole toksilisi toimeid täheldatud kuni 100 µg latanoprosti manustamisel ööpäevas (terapeutiline annus - 1,5 µg ööpäevas). Loomkatsed on näidanud, et latanoprost suurendab ahvidel vikerkesta pigmenteerumist.

Pigmenteerumise suurenemise mehhanismiks on tõenäoliselt melaniini sünteesi suurenemine vikerkesta melanotsüütides proliferatiivseid muutusi täheldamata. Vikerkesta värvuse muutus võib olla püsiv.

Kroonilise silmatoksilisuse uuringutes on näidatud, et latanoprosti manustamine silma annuses 6 µg ööpäevas põhjustab ka silmalau suurenenud lõhenemist. See toime on pöörduv ja esineb terapeutilise annuse ületamisel. Inimestel sellist toimet täheldatud pole.



Latanoprostiga läbi viidud pöördmutatsiooni testid bakteritel, geenimutatsioonid hiire lümfoomis ja hiire mikrotoomade testid andsid negatiivseid tulemusi. *In vitro* inimese lümfotsüütides täheldati kromosoomide aberratsioone. Samasuguseid toimeid täheldati looduslikult esineva prostaglandiiniga F<sub>2a</sub> näidates, et tegemist on prostaglandiinide rühma toimega.

Täiendavad mutageensuse uuringud *in vitro/in vivo* plaanivälise DNA sünteesi kohta rottidel olid negatiivsed ja näitavad, et latanoprostil ei ole mutageenset toimet. Kartsinogeensuse uuringud hiirtel ja rottidel olid negatiivsed.

Latanoprostil ei ole loomuringutes leitud mingeid toimeid isas- või emasloomade fertiilsusele. Latanoprosti intravenoossel manustamisel (annustes 5 µg/kg, 50 µg/kg ja 250 µg/kg ööpäevas) ei täheldatud embrüotoksilist toimet. Siiski põhjustas latanoprost küülikutel loote surma annustes alates 5 µg/kg ööpäevas.

Teratogeenset toimet ei ole täheldatud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumkloriid;  
Bensalkooniumkloriid (0,2 mg/ml);  
Naatrium-divesinikfosfaat;  
Dinaatriumvesinikfosfaat;  
Süstevesi.

### **6.2 Sobimatus**

*In vitro* uuringutes on tiomersaali sisaldavate silmatilkade segamisel latanoprostiga ilmnenud sadestumine. Kui taolisi ravimeid kasutatakse, peab ravimite manustamise vahel olema vähemalt 5-minutiline intervall.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

Pärast pudeli esmast avamist on ravim kasutamiskõlblik 4 nädalat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C... 8 °C).

Hoida valguse eest kaitstult.

Avatud pakend hoida temperatuuril kuni +25°C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

50 µg/ml silmatilgad pudelis (5ml), tilguti (tilgutusotsik), keeratav kork.

Üks pudel sisaldab 2,5 ml silmatilkade lahust, mis vastab umbes 80 tilgale.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Enne kasutamist tuleb eemaldada välimine keeratav kork.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

AS Kevelt  
Teaduspargi 3/1  
12618 Tallinn  
Eesti

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

553107

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

24.08.2007/24.08.2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2012