

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Latanoprost-ratiopharm, 50 mikrogrammi/ml silmatilgad, lahus

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml silmatilkade lahust sisaldab 50 mikrogrammi latanoprosti.

2,5 ml silmatilkade lahust sisaldab 125 mikrogrammi latanoprosti, mis vastab ligikaudu 80 tilgale lahusele.

Üks tilk sisaldab ligikaudu 1,56 mikrogrammi latanoprosti.

INN. *Latanoprostum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 0,2 mg bensalkooniumkloriidi 1 ml-s silmatilkade lahuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus.

Selge värvitu lahus.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Kõrgenenud silmasisese rõhu alandamine avatudnurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooniga patsientidel.

Kõrgenenud silmasisese rõhu alandamine lastel, kellel esineb kõrgenenud silmasisene rõhk ja laste glaukoom.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis: okulaarne

*Soovitatav annustamine täiskasvanutele (kaasa arvatud eakad patsiendid)*

Manustada üks tilk ravimit kahjustunud silma(desse) üks kord ööpäevas. Optimaalne toime saavutatakse kui Latanoprost-ratiopharm'i manustatakse õhtuti.

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

Ühe annuse vahelejäamisel tuleb ravikuuri jätkata, manustades järgmine annus tavalisel ajal.

Nagu kõikide silmatilkade puhul, soovitatakse süsteemse imendumise vältimiseks sulgeda pisarakott, vajutades ühe minuti jooksul silma ninapoolsele nurgale. Seda tuleb teha vahetult pärast iga tilga tilgutamist.

Kontaktläätsed tuleb enne silmatilkade tilgutamist eemaldada. Tagasi võib need panna 15 minuti möödumisel.

Kui kasutatakse rohkem kui ühte silmaravimit, peab erinevate ravimite manustamise vahe olema vähemalt 5 minutit.

#### *Lapsed*

Latanoprost-ratiopharm silmatilku võib manustada lastele samades annustes kui täiskasvanutele. Andmed enneaegsete imikute kohta (alla 36 gestatsiooninädala) puuduvad. Andmed <1-aastaste (4 patsienti) vanuserühmas on väga piiratud (vt lõik 5.1).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

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

Latanoprost võib aegamisi põhjustada silmavärvi muutumist, kuna suurendab silma vikerkestas pruuni pigmendi hulka. Enne ravi alustamist peab patsienti teavitama püsiva silmavärvuse muutuse tekkimise võimalusest. Vaid ühe silma ravi tulemusel võib kujuneda püsiv heterokroomia.

Silmavärvuse muutus esineb sagedamini segavärviliste (sinakaspruunid, hallikaspruunid, rohekaspruunid või kollakaspruunid) vikerkestadega patsientidel. Uuringud näitavad, et latanoprosti kasutamisel ilmneb enamasti silmavärvi muutus esimese 8 ravikuu jooksul, harva teisel või kolmandal raviaastal ning neljandal raviaastal pole värvimuutusi täheldatud. Vikerkesta pigmentatsiooni progresseerumine väheneb ajaga ning stabiliseerub viie aasta möödumisel. Toimet vikerkesta pigmentatsioonile rohkem kui viie aasta jooksul ei ole hinnatud. Latanoprosti viieaastane avatud ohutuse uuring näitas, et 33 % patsientidest tekkis vikerkesta pigmentatsioon (vt lõik 4.8). Enamusel juhtudest on vikerkesta värvuse muutus kerge ning ei pruugi olla kliiniliselt märgatav. Segavärviliste vikerkestadega patsientide puhul (7...85 % patsientidest) täheldati värvuse muutuse suurimat esinemissagedust kollakaspruuni vikerkestaga patsientidel. Ühtlaselt sinise silmavärviga patsientidel ei ole vikerkesta värvuse muutust täheldatud ning ühtlaselt halli, roheline või pruuni silmavärviga on taolist muutust esinenud harva.

Silma vikerkesta värvuse muutumine ei ole põhjustatud melanotsüütide arvu tõusust vaid vikerkesta strooma melanotsüütides melaniini sisalduse suurenemisest. Tüüpiliselt hakkab kahjustatud silmas pruun pigmentatsioon laienema kesktrahheemil pupilli ümbrusest perifeeria suunas, kuid pruunimaks võib muutuda kogu vikerkest või osad sellest. Ravi katkestamise järel ei ole täheldatud pruuni pigmendi koguse edasist suurenemist vikerkestas. Tänapäevaste kliiniliste uuringute andmeil ei seostu taoline nähtus ühegi sümptomi ega patoloogilise muutusega.

Latanoprost ei avalda mõju vikerkesta pigmendilaikudele ega tähnidele. Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud pigmendi suurenemist trabekulaarsesse võrgustikku ega ka silma eeskambrisse. Latanoprosti kasutamise viieaastase kliinilise kogemuse kohaselt ei ole vikerkesta pigmentatsiooni suurenemine põhjustanud negatiivseid kliinilisi tagajärgi ning vikerkesta pigmenteerumise korral võib

latanoprosti kasutamist jätkata. Siiski peab patsiente regulaarselt jälgima ja kui kliiniline seisund nõuab, tuleb latanoprosti kasutamine katkestada.

Latanoprosti kasutamise kogemus kroonilise suletudnurga glaukoomi, avatudnurga pseudofaakiaga glaukoomi ja pigmentaarse glaukoomi raviks on piiratud. Silma põletikulise ja neovaskulaarse glaukoomi, silma põletikuliste seisundite või kaasasündinud glaukoomi korral latanoprosti kasutamise kogemus puudub. Latanoprosti toime pupillile kas puudub või on nõrk, kuid kogemused ägeda suletudnurga glaukoomi ravis puuduvad. Seetõttu on soovitatav taoliste seisundite korral kasutada latanoprosti ettevaatusega, kuni saadakse rohkem kogemusi.

Andmed latanoprosti kasutamise kohta kae operatiivsele eemaldamisele eelneval perioodil on piiratud. Nendel patsientidel tuleb latanoprosti kasutada ettevaatusega.

Ravi ajal latanoprostiga on teatatud makula tursest (vt lõik 4.8), need on peamiselt esinenud afaakiaga patsientidel, pseudofaakiaga patsientidel, kellel on tagumise läätsekihnu rebend või patsientidel, kellel on teadaolevad riskifaktorid makula turse esinemiseks (diabeetiline retinopaatia ja reetina veeni oklusioon). Ettevaatlik peab olema latanoprosti kasutamisega afaakiaga, tagumise läätsekihnu rebendi või eesmise kambri läätsedega pseudofaakiaga patsientide puhul ja patsientidel, kellel on teadaolevad riskifaktorid tsüstoidsele makulaarsele tursele.

Latanoprosti tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel kellel on esinenud herpesviirusest põhjustatud silma sarvkestapõletikku. Ravimi kasutamist tuleb vältida *herpes simplex*'i poolt põhjustatud ägeda sarvkestapõletiku juhtudel ja patsientidel, kellel on esinenud eelnevalt korduvalt herpesviirusest põhjustatud sarvkestapõletikke, eriti kui need on seotud prostaglandiinide analoogide kasutamisega.

Ettevaatlikult tuleb latanoprosti kasutada patsientidel, kellel on soodumus iriidi/uveiidi tekkeks.

Astmaga patsientide ravikogemused on piiratud, kuid ravimi turuletulekujärgsest kogemusest on mõningaid teateid astma ägenemise ja/või düspnoe tekke kohta. Astmaga patsientide ravi osas kogemused puuduvad, seetõttu tuleb taolisi patsiente ravida ettevaatusega (vt ka lõik 4.8).

On täheldatud suuümbruse nahavärvuse muutust, enamus teateid on saadud jaapanlastelt. Praeguseks olemasolevad kogemused näitavad, et suuümbruse nahavärvuse muutus ei ole püsiv ning mõnel juhul taandus pärast latanoprostravi katkestamist.

Latanoprost võib järk-järgult põhjustada muutusi ravitava silma ripsmetes ja silmaümbruses, need muutused võivad seineda ripsmete pikenemises, paksenemises, tumenemises või tihenemises ja ebahürtlases kasvus. Muutused ripsmetes on ravi katkestamisel pöörduvad.

#### *Lapsed*

Efektiivsus- ja ohutusandmed vanuserühmas <1 aasta (4 patsienti) on väga piiratud (vt lõik 5.1).

Andmed enneaegsete imikute kohta (alla 36 gestatsiooninädala) puuduvad.

Lastel vanuses 0...3 aastat, kellel peamiselt esineb PCG (*Primary Congenital Glaucoma*, esmane kaasasündinud glaukoom), jääb esimese rea raviks operatsioon (nt trabekulotoomia/goniotoomia).

Pikaajaline ohutus lastel ei ole veel kindlaks tehtud.

#### *Abiained*

Latanoprost-ratiopharm sisaldab bensalkooniumkloriidi, mida silmaravimites kasutatakse tavaliselt säilitusainena. Bensalkooniumkloriid võib põhjustada punktjat keratopaatiat ja/või toksilist haavandilist keratopaatiat, võib põhjustada silmaärritust ning teadaolevalt pehmete kontaktläätsede värvuse muutust. Kui latanoprosti kasutatakse korduvalt või pikema aja jooksul, tuleb hoolikalt jälgida patsiente, kellel

esineb silmade kuivus või sarvkesta kahjustus. Kontaktläätsed võivad absorbeerida bensalkooniumkloriidi, mistõttu tuleb need eemaldada enne ravimi tilgutamist silma, 15 minuti pärast võib need silma tagasi panna (vt lõik 4.2).

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Lõplikud andmed koostoimete kohta puuduvad.

On teatatud paradoksaalsetest silmasisese rõhu tõusudest, mis kaasnevad kahe prostaglandiini kooskasutamisega. Seega pole soovitatav kasutada koos kahte või enam prostaglandiini, selle analoogi või derivaati.

##### *Lapsed*

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### *Rasedus*

Ravimi ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud. Latanoprost omab potentsiaalset farmakoloogilise toime riski rasedusele, lootele või vastündinule. Seetõttu ei tohi latanoprosti raseduse ajal kasutada.

##### *Imetamine*

Latanoprost ja selle metaboliidid erituvad tõenäoliselt rinnapiima ning seetõttu ei tohi latanoprosti kasutada imetavate emade puhul või tuleb rinnaga toitmine katkestada.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nagu ka teiste silmaravimite puhul, võib silmatilkade silma tilgutamine põhjustada mööduvat nägemise hägustumist. Kuni selle möödumiseni ei tohi patsiendid juhtida autot ega töötada masinatega.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Enamus täheldatud kõrvaltoimetest ilmneb silmades. Viieaastaselt avatud latanoprosti ohutusuuringul tuvastati 33% uuringus osalenud patsientidest silma virkerkesta värvuse muutusi (vt lõik 4.4). Teised kõrvaltoimed on üldjuhul mööduvad ning ilmnevad ravimi manustamise käigus.

Kõrvaltoimed on kategoriseeritud esinemissageduse järgi 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 alusel)

##### *Infektsioonid ja infestatsioonid:*

*Teadmata:* herpeetiline sarvkestapõletik (*Herpetic keratitis*).

##### *Närvisüsteemi häired:*

*Teadmata:* peavalu, pearinglus.

*Silma kahjustused:*

*Väga sage:* vikerkesta pigmentatsiooni tugevnemine, kerge kuni mõõdukas konjunktivi hüperemia ja silmaärritus (põletustunne, terakeste tunne silmas, sügelus, torkiv või võõrkehatus silmas); ripsmete muutused (ripsmete pikenemine, paksenemine, tumenemine, tihenemine) (enamikul juhtudest teatatud Jaapani päritolu patsientidel).

*Sage:* mööduvad epiteeli punkterosioonid (enamasti sümptomiteta); blefariit; silmavalu.

*Aeg-ajalt:* silmalauturse: silma kuivus, keratiit, hägune nägemine, konjunktiviit.

*Harv:* iriit/uveiit (enamikul juhtudest on neid täheldatud patsientidel, kellel ei olnud soodustavaid tegureid); makulaarne turse; sümptomaatiline sarvkesta turse ja erosioonid; periorbitaalne turse; valesti suunatud ripsmed, mis võivad mõnikord põhjustada silma ärritust; ripsmete lisarida Meibomi näärmete ava juures (distihhiaas).

*Teadmata:* iirise tsüst.

*Südamehäired:*

*Väga harv:* olemasoleva stenokardia ägenemine.

*Teadmata:* palpitatsioonid.

*Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:*

*Harv:* astma; astma ägenemine ja düspnoe.

*Naha ja nahaaluskoe kahjustused:*

*Aeg-ajalt:* nahalööve.

*Harv:* paikne nahareaktsioon silmalaugudel; silmalaugude naha tumenemine.

*Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:*

*Teadmata:* müalgia, artralgia.

*Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:*

*Väga harv:* valu rinnus.

### Lapsed

Kahes lühiajalises kliinilises uuringus ( $\leq 12$  nädalat), mis hõlmas 93 (25 ja 68) last, oli ohutusprofiil sarnane täiskasvanute omaga ja uusi kõrvaltoimeid kindlaks ei tehtud. Lühiajalise kasutamise ohutusprofiilid laste erinevates alarühmades olid samuti sarnased (vt lõik 5.1). Võrreldes täiskasvanutega esineb lastel sagedamini järgmisi kõrvaltoimeid: nasofarüingit ja palavik.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Latanoprosti üleannustamise korral ei ole peale silmade ärrituse ja konjunktiviid hüperemia teatatud teistest kõrvaltoimetest.

Juhul, kui latanoprosti on ekslikult manustatud suu kaudu, võib vajalikuks osutada järgnev informatsioon: Üks pudel sisaldab 125 mikrogrammi latanoprosti. Üle 90% preparaadist metaboliseerub esmase

maksapassaaži käigus. Intravenoosne infusioon annuses 3 mikrogrammi/kg tervetel vabatahtlikel ei põhjustanud mingeid sümptomeid, kuid annus 5,5...10 mikrogrammi/kg põhjustas iiveldust, kõhuvalu, pearinglust, väsimust, õhetust ja higistamist. Latanoprosti intravenoosel manustamisel ahvidele annuses kuni 500 mikrogrammi/kg ei ole täheldatud raskeid kõrvaltoimeid kardiovaskulaarsüsteemile.

Latanoprosti intravenooset manustamist ahvidele on seostatud mööduva bronhokonstriksiooniga. Keskmise raskusastme bronhiaalastmaga patsientidel siiski ei põhjustanud ka seitse korda terapeutilisest annusest suurema annuse latanoprosti silma manustamine bronhokonstriksiooni.

#### Ravi

Latanoprosti üleannustamisel on ravi sümptomaatiline.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: glaukoomivastased preparaadid ja miotikumid, prostaglandiini analoogid, ATC-kood: S01EE01.

Toimeaine latanoprost, prostaglandiin F<sub>2</sub>-alfa analoog, on prostanoidi FP-retseptori selektiivne agonist, mis vähendab silmasisest rõhku vesivedeliku väljavoolu suurendamise kaudu. Silmasisese rõhu langus inimesel algab ligikaudu 3...4 tunni jooksul pärast manustamist ning maksimaalne toime saabub 8...12 tunni järel. Rõhu langus jääb püsima vähemalt 24 tunniks.

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

Olulise tähtsusega uuringud on tõestanud latanoprosti efektiivsust monoteerapiana. Lisaks on teostatud kliinilisi uuringuid ravimeid kombineerides. Nende hulgas on uuringuid, mis näitavad, et latanoprost on toimiv ka kooskasutatuna beetaadrenergiliste antagonistidega (timolool). Lühiajalised uuringud (1 kuni 2 nädalat) näitavad, et kombineerides latanoprosti adrenergiliste agonistidega (dipivalüülepinefriiniga) ja suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitoritega (atsetasoolamiididega), on toime aditiivne ning kombinatsioonis koliinergiliste retseptorite agonistidega (pilokarpiin) on latanoprosti koostoime vähemalt osaliselt aditiivne.

Kliinilised uuringud on näidanud, et latanoprostil ei ole silma vesivedeliku tootmisele märkimisväärset toimet. Ei ole leitud toimet vere ja silma vesivedelikuvahelisele barjäärile.

Ahvidel tehtud katsed näitavad, et kliinilises annuses latanoprosti kasutamine ei oma toimet intraokulaarsele vereringele või on see toime mitteoluline. Paikse manustamise korral on siiski võimalik kerge kuni mööduka konjunktivaalse ja episkleraalse hüperemia teke.

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

Latanoprost ei indutseerinud lühiajalise ravi korral inimesel pseudofaakiliste silmade tagumises segmendis fluorestsiaani tekkimist.

Latanoprostil pole leitud kiinilistes annustes kasutamisel märkimisväärsed farmakoloogilist toimet kardiovaskulaarsele süsteemile ega hingamiseldkonnale.

### Lapsed

Latanoprost-ratiopharm efektiivsust lastel vanuses  $\leq 18$  aasta näidati 12-nädalases topeltpimedas latanoprosti kliinilises uuringus võrreldes timolooliga 107 patsiendil, kellel oli diagnoositud silma hüpertensioon ja laste glaukoom. Vastsündinute vanus pidi olema vähemalt 36 gestatsiooninädalat. Patsiendid said 0,005% latanoprosti üks kord ööpäevas või 0,5% (või alla 3-aastased valikuliselt 0,25%) timolooli kaks korda ööpäevas. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli silma siserõhu (*intraocular pressure*, IOP) keskmine langus uuringu 12. nädalal võrreldes esialgsega. Keskmine IOP langus latanoprosti- ja timoloolirühmades oli sarnane. Kõigis uuritud vanuserühmades (0...< 3 aastat, 3...< 12 aastat ja 12...18 aastat) oli keskmine IOP langus 12. nädalal latanoprostirühmas samasugune kui timoloolirühmas. Ent efektiivsuse andmed vanuserühmas 0...< 3 aastat põhinesid ainult 13-l latanoprosti saanud patsiendil ja vastavad efektiivsuse andmed vanusegrupis 0...<1 aastat 4 patsiendil kliinilistes uuringutes puuduvad. Andmed enneaegsete laste kohta (alla 36 gestatsiooninädala) puuduvad.

IOP langus esmase kaasasündinud/infantiilse glaukoomiga (*primary congenital/infantile glaucoma*, PCG) patsientide alarühmas oli samasugune latanoprosti- ja timoloolirühmas. Mitte-PCG alarühmas (st juveniilne avatudnurga glaukoom, afaakiline glaukoom) esinesid samasugused tulemused nagu PCG alarühmas.

Mõju IOP-le täheldati pärast esimest ravinädalat (vt tabel) ja see püsis 12-nädalase uuringu jooksul nagu täiskasvanutel.

<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* (SH)	-7,18 (0,81)		-5,72 (0,81)	
<i>p</i> -väärtus vs timolool	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* (SH)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
<i>p</i> -väärtus vs timolool	0,6957	0,1317		

SH: standardhälve.

\* Kohandatud hinnang kovariatsiooni (ANCOVA) mudeli analüüsi alusel.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Latanoprost (molekulaarmassiga 432,58) on isopropüülester, mis iseenesest on ravimi inaktiivne eelvorm, mis pärast hüdrolyüüsimist latanoprosti happeliseks vormiks muutub bioloogiliselt toimivaks.

Ravimi eelvorm imendub hästi läbi sarvkesta ja kogu ravim, mis siseneb silma vesivedelikku, hüdrolüüsitakse sarvkesta läbimisel.

Uuringud inimestel näitavad, et maksimaalne kontsentratsioon vesivedelikus saabub pärast paikset manustamist 2 tunni möödumisel. Latanoprosti paiksel manustamisel ahvidele jaotus see peamiselt silma eesmisel segmendil, konjunktiivis ja silmalaugudes. Silma tagumisse segmenti jõuab vaid vähe kogus ravimit.

Latanoprosti happeline vorm silmas praktiliselt ei metaboliseeru. Ravimi peamine metabolism toimub maksas. Plasma poolväärtusaeg inimesel on 17 minutit. Peamised metaboliidid, 1,2-dimeer ja 1,2,3,4-tetrameer, ei ole loomkatsetes bioloogilist aktiivsust näidanud või on avaldunud ainult nõrk bioloogiline aktiivsus. Metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga.

### *Lapsed*

Latanoprosthappe plasmakontsentratsioonide avatud farmakokineetiline uuring viidi läbi 22 täiskasvanul ja 25 lapsel (sünnist kuni < 18 aasta vanuseni), kellel esines silma hüpertensioon ja glaukoom. Kõiki vanuserühmi raviti 0,005% latanoprostiga annuses üks tilk ööpäevas mõlemasse silma vähemalt 2 nädala jooksul. Latanoprosthappe süsteemne ekspositsioon oli ligikaudu 2 korda suurem 3...< 12-aastastel ja 6 korda suurem < 3-aastastel lastel võrreldes täiskasvanutega, kuid säilis süsteemsete kõrvaltoimete lai ohutusvahemik (vt lõik 4.9). Plasma maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseks kulunud aja mediaanväärtus oli 5 minutit pärast manustamist kõigis vanuserühmades. Plasma eliminatsiooni poolväärtusaja mediaanväärtus oli väike (< 20 minutit), ühesugune nii lastel kui ka täiskasvanud patsientidel ning ei põhjustanud tasakaalukontsentratsiooni tingimustes latanoprosthappe kuhjumist süsteemses vereringes.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Latanoprosti silma-, samuti süsteemset toksilisust 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 (ligikaudu 100 korda suurem kui terapeutiline annus kilogrammi kehamassi kohta) tõstavad hingamissagedust, mis viitab ilmselt lühiaegsele bronhokonstriksioonile. Loomkatsed ei näita, et latanoprostil oleks sensibiliseerivaid toimeid.

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

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

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

Latanoprostiga läbi viidud pöördmutatsiooni testid andsid negatiivseid tulemusi bakterite, hiire lümfoomi geenmutatsioonide ja hiire mikrotoomade testi puhul. *In vitro* inimese lümfotsüütidel täheldati kromosoomide aberratsioone. Samasuguseid toimeid täheldati looduslikult esineva prostaglandiin F<sub>2-alfa</sub> 'ga, näidates, et tegemist on prostaglandiinide rühmale omase toimega.

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

Latanoprostil ei ole loomuuuringutes leitud mingeid toimeid isas- või emasloomade fertiilsusele. Embrüotoksilisuse uuringus rottidel ei täheldatud latanoprostil intravenoossel manustamisel (annustes 5 mikrogrammi/kg, 50 mikrogrammi/kg ja 250 mikrogrammi/kg ööpäevas) embrüotoksilist toimet. Siiski põhjustas latanoprost küülikutel loote surmajuhtumite arvu suurenemist annuste puhul alates 5 mikrogrammi/kg ööpäevas.

Annus 5 mikrogrammi/kg ööpäevas (ligikaudu 100 korda suurem kui kliiniline annus) põhjustas märkimisväärset embrüofetaalset toksilisust, mida iseloomustas loote hilise resorptsiooni ja abortide esinemissageduse suurenemine ning loote kaalu vähenemine.

Teratogeenset toimet ei ole täheldatud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Bensalkooniumkloriid  
Naatriumkloriid  
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat  
Dinaatriumvesinikfosfaatdodekahüdraat  
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 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

Pärast pudeli esmast avamist on ravim kasutamiskõlblik 4 nädalat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida pudel välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

LDPE pudel koos tilgutiga, HDPE keeratav kork tihendiga.

Iga pudel sisaldab 2,5 ml silmatilkade lahust.

Pakendi suurused: 1 x 2,5 ml silmatilgad, 3 x 2,5 ml silmatilgad, 6 x 2,5 ml silmatilgad.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

ratiopharm GmbH,  
Graf-Arco-Strasse 3,  
89079 Ulm,  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

626609

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.03.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud** märtsis 2014