

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xalatan, 50 mikrogrammi/ml silmatilgad, lahus

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab 50 mikrogrammi latanoprosti. Üks tilk sisaldab ligikaudu 1,5 mikrogrammi latanoprosti.

INN. *Latanoprostum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Bensalkooniumkloriid 0,2 mg/ml

Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat (E339i) 7,7 mg/ml

Dinaatriumfosfaat (E339ii) 1,55 mg/ml

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus.

Selge värvitu lahus.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Xalatan on näidustatud täiskasvanutel, sh eakatel kõrgeenenud silmasisese rõhu alandamiseks avatud nurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooni korral.

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

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

*Täiskasvanud (kaasa arvatud eakad patsiendid)*

Soovitav ravi on: manustada üks tilk kahjustunud silma üks kord ööpäevas. Optimaalne toime saavutatakse siis, kui Xalatani manustatakse õhtuti.

Xalatani ei tohi manustada sagedamini kui üks kord ööpäevas, sest sagedasemal kasutamisel on täheldatud silmasisest rõhku langetava toime vähenemist.

Kui üks annus jääb vahele, tuleb ravikuuri jätkata tavalisel viisil järgmisest annustamiskorrast.

*Lapsed*

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

### Manustamisviis

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

Enne silmatilkade tilgutamist tuleb kontaktläätsed eemaldada ja need võib tagasi panna 15 minuti pärast.

Kui manustatakse rohkem kui ühte silmaravimit, siis peab manustama ravimeid vähemalt 5-minutilise intervalliga.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

Xalatan võib suurendada pruuni pigmendi kogust silma vikerkestas ja seetõttu põhjustada järkjärgulist silmavärvi muutumist. Enne ravimi määramist tuleb patsiente informeerida, et nende silmavärv võib jäävalt muutuda. Ühepoolse ravi tulemusel võib kujuneda püsiv heterokroomia.

Sellist nähtust on sagedamini täheldatud nendel patsientidel, kellel on vikerkestad segavärvilised, nt sinakaspruunid, hallikaspruunid, rohekaspruunid või kollakaspruunid. Latanoprostiga läbi viidud uuringutes täheldati muutuse algust tavaliselt esimese kaheksa ravikuu vältel, harvem teisel või kolmandal raviaastal. Pärast nelja raviaastat ei ole muutuse ilmnemist enam täheldatud. Iirise pigmentatsiooni progresseerumise määr väheneb aja jooksul ning stabiliseerub pärast viieaastast ravi. Suurenenud pigmentatsiooni mõju pärast viieaastast ravi ei ole hinnatud. Viieaastase kestusega latanoprosti avatud ohutusuuringus täheldati iirise pigmentatsiooni 33%-l patsientidest (vt lõik 4.8). Vikerkesta värvuse muutumine on enamusel juhtudest kerge ja ei pruugi olla kliiniliselt täheldatav. Patsientide hulgas, kelle vikerkestad on segavärvilised, oli esinemissagedus 7...85% ja kõige sagedamini esines seda kollakaspruunide vikerkestadega patsientidel. Ühtlaselt sinise silmavärviga patsientidel ei ole sellist muutust täheldatud ja ühtlaselt halli, roheline või pruuni silmavärviga patsientidel on sellist muutust esinenud ainult harva.

Silma värvuse muutumine on põhjustatud melaniini sisalduse suurenemisest vikerkesta strooma melanotsüütides, mitte melanotsüütide arvu suurenemisest. Tüüpiliselt hakkab pruun pigmentatsioon haaratud silmas laienema kontsentriselt pupilli ümbrusest perifeeria suunas, ent pruunimaks võib muutuda kogu vikerkest või ka teatud osa sellest. Pärast ravi katkestamist ei ole täheldatud pruuni pigmendi koguse edaspidist suurenemist vikerkestas. Kliiniliste uuringute andmetel ei ole see nähtus millegi sümptom ega ka patoloogiline muutus.

Ravim ei mõjusta pigmendilaike ega ka tähne vikerkestal. Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud pigmendi kogunemist trabekulaarsesse võrgustikku ega ka silma eeskambrisse. Viieaastase kliinilise kogemuse kohaselt ei ole vikerkesta pigmentatsiooni suurenemine põhjustanud mingeid negatiivseid kliinilisi tagajärgi ja vikerkesta pigmenteerumise korral võib Xalatani kasutamist jätkata. Siiski tuleb patsiente regulaarselt jälgida ja kui kliiniline seisund seda nõuab, tuleb Xalatani kasutamine katkestada.

Xalatani kasutamise kohta kroonilise suletud nurga glaukoomi, avatud nurga pseudofaakiaga glaukoomi ja pigmenteerunud glaukoomi korral on kogemused piiratud. Puuduvad kogemused Xalatani kasutamise kohta põletikulise ja neovaskulaarse glaukoomi või silma põletikuliste seisundite korral. Xalatani toime pupillile kas puudub või on nõrk, kuid kogemused ägeda suletud nurga glaukoomi ravi kohta puuduvad. Seetõttu on soovitatav nende haigusseisundite puhul Xalatani kasutada ettevaatusega, kuni saadakse rohkem teavet.

Xalatani kasutamise kohta kae eemaldamisele eelneval perioperatiivsel perioodil on andmeid piiratud. Need patsiendid peavad Xalatani kasutama ettevaatlikult.

Xalatani tuleb kasutada ettevaatusega herpeetilise keratiidi anamneesiga patsientidel ning vältida aktiivse *herpes simplex*'i keratiidi korral ja nendel patsientidel, kelle anamneesis esineb spetsiifiliselt prostaglandiini analoogidega seotud retsidiveeruv herpeetiline keratiit.

Xalatani kasutamisel on teatatud kollatähni tursest (vt lõik 4.8), eelkõige afaakiaga patsientidel, pseudoafaakia ja läätse tagumise kapsli või läätse eeskambri rebendiga patsientidel, või patsientidel, kellel on teadaolevad riskitegurid tsüstoidse makulaarse turse tekkeks (nagu näiteks diabeetiline retinopaatia ja reetina veeni oklusioon). Xalatani kasutamisel tuleb olla ettevaatlik afaakiaga patsientidel, pseudoafaakia ja läätse tagumise kapsli või läätse eeskambri rebendiga patsientidel, või patsientidel, kellel on teadaolevad riskitegurid tsüstoidse makulaarse turse tekkeks.

Patsientidel, kellel on soodumus iriidi/uveiidi tekkeks, tuleb Xalatani kasutada ettevaatlikult.

Xalatani kasutamise kogemus astmaga patsientidel on piiratud, samas on turuletulekujärgselt üksikutel juhtudel teatatud astma ägenemisest ja/või düspnoest. Astmaga patsientide ravimisel tuleb seetõttu kuni piisavate kogemuste saamiseni olla ettevaatlik (vt lõik 4.8).

Xalatani kasutamisel on täheldatud periorbitaalse naha värvimuutust, eelkõige Jaapani päritolu patsientidel. Praeguseks ajaks olemasolev kogemus lubab järeldada, et nahamuutus ei ole püsiv ja osadel juhtudel on see taandarenenud ka Xalatani kasutamise jätkamisel.

Latanoprost võib põhjustada järk-järgulisi muutusi ravitava(te) silma(de) ripsmetes ja neid ümbritsevates piirkondades. Nende muutuste hulka kuuluvad ripsmete pikenedamine, paksenedamine või pigmenteerumine, ripsmete arvu suurenemine või ripsmete kasvu suuna muutumine. Ripsmete muutused on pöörduvad pärast ravi lõpetamist.

#### Säilitusaine

Xalatan sisaldab bensalkooniumkloriidi, mida silmaravimites kasutatakse tavaliselt konservandina. Põhinedes saadaolevatele piiratud andmetele on kõrvaltoimete profiil lastel ja täiskasvanutel sarnane. Üldiselt reageerivad laste silmad siiski tugevamalt ärritajale kui täiskasvanu silm. Ärritus võib mõjutada laste ravisoostumust. On teatatud bensalkooniumkloriidi poolt põhjustatud silma ärritusest, kuivsilmsuse sümptomitest ning et see võib mõjutada pisarakilet ja sarvkesta pealispinda. Ravimit tuleb kasutada ettevaatusega kuivsilmsusega patsientidel ja sarvkesta võimaliku kahjustuse korral. Pikaajalisel kasutamisel tuleb patsiente jälgida.

#### Kasutamine kontaktläätsedega

Kontaktläätsed võivad absorbeerida bensalkooniumkloriidi ja need tuleb enne Xalatani silma tilgutamist eemaldada, 15 minuti pärast võib need tagasi panna (vt lõik 4.2).

#### *Lapsed*

Efektiivsus- ja ohutusandmed vanuserühmas < 1 aasta (4 patsienti) on väga piiratud (vt lõik 5.1). Andmed enneaegsete laste kohta (alla 36 gestatsiooninäädala) puuduvad.

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

Pikaajaline ohutus lastel ei ole senini veel kindlaks tehtud.

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

Kindlad andmed koostoimete kohta teiste ravimitega puuduvad.

Kahe prostaglandiini analoogi samaaegsel intraokulaarsel manustamisel on täheldatud silmasisese rõhu paradoksaalset tõusu. Seetõttu ei ole kahe või enama prostaglandiini, prostaglandiini analoogi või prostaglandiini derivaadi samaaegne kasutamine soovitatav.

## Lapsed

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

#### Rasedus

Ravimi ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud. Xalatanil võib olla ohtlik farmakoloogiline toime rasedusele, lootele või vastsündinule. Seetõttu ei tohi Xalalani raseduse ajal kasutada.

#### Imetamine

Latanoprost ja selle metaboliidid võivad erituda rinnapiima ja seetõttu ei tohi rinnapiimaga toitvad naised Xalalani kasutada või tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

#### Fertiilsus

Latanoprost ei mõjutanud loomkatsetes isas- ja emasloomade fertiilsust (vt lõik 5.3).

### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Xalatan mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Sarnaselt teistele silmaravimitele, võib silmatilkade silma tilgutamine põhjustada mööduvat nägemise hägustumist. Kuni selle möödumiseni ei tohi patsiendid juhtida autot ega töötada masinatega.

### 4.8 Kõrvaltoimed

#### a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Enamik kõrvaltoimetest on seotud silmadega. Viieaastase kestusega latanoprosti avatud ohutusuuringus täheldati iirise pigmentatsiooni 33%-l patsientidest (vt lõik 4.4). Muud silmadega seotud kõrvaltoimed on tavaliselt mööduva iseloomuga ja ilmnevad vahetult manustamise järel.

#### b. Kõrvaltoimete koondandmed

Kõrvaltoimete esinemissagedus liigitatakse järgnevalt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ). Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	Harv	Herpeetiline keratiit*§
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Aeg-ajalt	Peavalu*, peapööritus*
<b>Silma kahjustused</b>	Väga sage	Vikerkesta hüperpigmentatsioon; kerge kuni mõõdukas konjunktivi hüperemia; silmaärritus (põletustunne, sügelemine, torkiv või võõrkeha tunne silmas); silmalaugudel ripsmete ja siidkarvade muutused (ripsmete pikenemine, paksenemine, pigmenteerumine, ripsmete arvu suurenemine)
	Sage	Punkterosioonid (enamasti sümptomiteta); blefariit; silmavalu; fotofoobia; konjunktiviit*
	Aeg-ajalt	Silmalau turse: silmakuivus, keratiit*, ähmane nägemine, makulaarne turse koos tsüstja maakula ödeemiga, uveit*
	Harv	Iriit*, sarvkesta turse*, sarvkesta erosioon; periorbitaalne turse; trihhiaas*, distihhiaas, iirise tsüst*§; paikne nahareaktsioon silmalaugudel; silmalaugude naha tumenemine; pseudopemfigoidne silma sidekesta põletik* §
	Väga harv	Periorbitaalsed ja silmalau muutused, mis

		põhjustavad silmalau vao süvenemist
<b>Südame häired</b>	Aeg-ajalt	Stenokardia; palpitatsioonid*
	Väga harv	Ebastabiilne stenokardia
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Aeg-ajalt	Astma*; düspnoe*
	Harv	Astma; astma süvenemine
<b>Seedetrakti häired</b>	Aeg-ajalt	Iiveldus*, oksendamine*
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Aeg-ajalt	Nahalööve
	Harv	Pruritus
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	Aeg-ajalt	Müalgia*, artralgia*
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Aeg-ajalt	Valu rinnus*

\* turuletulekjärgselt kindlaks tehtud kõrvaltoimed  
 § kõrvaltoimete hinnanguline sagedus põhineb „Reegel 3”

Tugevalt kahjustatud sarvkestaga patsientidel on väga harva teatatud fosfaate sisaldavate silmatilkade kasutamise seoses sarvkesta lubjastumisest.

#### c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Informatsioon puudub.

#### d. Lapsed

Kahes lühiajalises kliinilises uuringus (≤ 12 nädala), 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: nasofarüingiit ja palavik.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## 4.9 Üleannustamine

#### Sümptomid

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

#### Ravi

Juhul, kui Xalatani on manustatud suu kaudu, on vajalik järgnev informatsioon: Üks pudel sisaldab 125 mikrogrammi latanoprosti. Üle 90% preparaadist metaboliseerub esmase maksapassaaži käigus. Intravenoosne infusioon annuses 3 mikrogrammi/kg tervetele vabatahtlikele ei põhjustanud mingeid sümptomeid, kuid annus 5,5...10 mikrogrammi /kg põhjustas iiveldust, kõhuvalu, uimasust, väsimust, kuumahooge ja higistamist. Latanoprosti intravenoosel manustamisel ahvidele annuses kuni 500 mikrogrammi/kg ei ole täheldatud tõsiseid kõrvaltoimeid kardiovaskulaarsüsteemile.

Latanoprosti intravenoosset manustamist ahvidele on seostatud mööduva bronhokonstriksiooniga. Keskmise raskusastme bronhiaalastmaga patsientidel ei põhjustanud latanoprost siiski

bronhokonstriksiooni paiksel manustamisel silma annuses, mis ületas seitse korda Xalatani terapeutilise annuse.

Xalatani üleannustamisel on ravi sümptomaatiline.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: prostaglandiini analoogid, ATC-kood: S01EE01

Toimeaine latanoprost, prostaglandiin  $F_{2\alpha}$  analoog, on prostanoidi FP-retseptorite agonist, mis vähendab silmasisest rõhku silmavedeliku väljavoolu suurendamise kaudu. Silmasisese rõhu langus algab ligikaudu 3...4 tunni jooksul pärast manustamist ning maksimaalne toimetugevus saabub 8...12 tunni järele. Rõhu langus jääb püsima vähemalt 24 tunniks.

Uuringud katseloomadel ja inimestel näitavad, et ravimi peamiseks toimemehhanismiks on uveoskleraalse väljavoolu suurendamine, kuigi inimestel on täheldatud teatud määral ka väljavoolu suurenemist (väljavoolutakistuse vähenemist).

Olulise tähtsusega uuringud on tõestanud Xalatani efektiivsust monoterapiana. Lisaks on teostatud uuringuid ravimeid kombineerides. Need uuringud on tõestanud, et latanoprost on toimiv kombinatsioonis beeta-adrenergiliste antagonistidega (timolool). Lühiajalised uuringud (1 või 2 nädalat) kinnitavad, et kombineeritult adrenergiliste agonistidega (dipivalüülepinefriiniga) ja suukaudselt manustatavate karboanhüdraasi inhibiitoritega (atsetasoolamiidiga) on latanoprosti toime aditiivne ning kombineeritult koliinergiliste retseptorite agonistidega (pilokarpiiniga) vähemalt osaliselt aditiivne.

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

Ahvidel teostatud katsetes on leitud, et kui latanoprosti kasutatakse kliinilistes annustes, ei ole tal toimet intraokulaarsele vereringele või on see toime tähtsusetu. Sellest hoolimata võib paikse manustamise korral tekkida kerge kuni mõõdukas konjunktivaalne ja episkleraalne hüperemia.

Ekstrakapsulaarse läätse eemaldamise läbi teinud ahvide silmade pikaajaline ravi latanoprostiga ei mõjutanud fluorestsiaangiograafilise meetodi andmetel võrkkesta veresooneid.

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

Latanoprostil ei ole kliiniliselt kasutatavates annustes leitud märkimisväärseid farmakoloogilisi toimeid südame- ja veresoonele ning hingamiselditele.

#### *Lapsed*

Xalatani 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 50 mcg/ml latanoprosti üks kord ööpäevas või 0,5% (või alla 3-aastased valikuliselt 0,25%) timolooli kaks korda ööpäevas. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli silma siserõhu (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. Tõhususe 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 (PCG) patsientide alarühmas oli samasugune latanoprosti- ja timoloolirühmas. Mitte-PCG alarühmas (st juveniilne avatud nurga glaukoom, afaakiline glaukoom) esinesid samasugused tulemused nagu PCG alarühmas.

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

Tabel: IOP langus (mmHg) 12. nädalal ravirühma ja algdiagnoosi alusel				
	Latanoprost N=53		Timolool N=54	
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)	
<i>p</i> -väärtus vs. timolool	0,2056			
	PCG N=28	Mitte-PCG N=25	PCG N=26	Mitte-PCG N=28
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 (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.

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

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

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

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

### Jaotumine

Uuringud inimestel näitavad, et maksimaalne kontsentratsioon vesivedelikus saabub pärast paikset manustamist 2 tunni pärast. Latanoprosti paiksel manustamisel ahvidele jaotus see peamiselt silma eesmisest segmendist, konjunktiividel ja silmalaugudel. Ainult tühine osa ravimist jõuab silma tagumisse segmenti.

### Biotransformatsioon ja eritumine

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 ja need väljutatakse 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 50 mcg/ml latanoprostiga annuses üks tilk ööpäevas mõlemasse silma vähemalt 2 nädala jooksul. Latanoprosthappe süsteemne ekspositsioon oli umbes 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). Keskmine aeg plasma maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseks oli 5 minutit pärast manustamist kõigis vanuserühmades. Keskmine plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg oli lühike (< 20 minuti), ühesugune nii lastel kui ka täiskasvanud patsientidel. See ei põhjutanud 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 annuses, mis on vähemalt 1000 korda suurem kui silma manustatav terapeutiline annus. On näidatud, et intravenoosselt ilma anesteesiata ahvidele manustatud latanoprosti suured annused (ligikaudu 100 korda suuremad kui terapeutiline annus kilogrammi kehamassi kohta) suurendavad hingamissagedust, mis viitab ilmselt lühikese kestusega bronhokonstriksioonile. Loomkatsetes ei ole leitud, et latanoprostil oleks sensibiliseerivaid toimeid.

Küülikutel või ahvidel ei ole toksilisi toimeid täheldatud annuse kuni 100 mikrogrammi ööpäevas manustamisel silma (terapeutiline annus on ligikaudu 1,5 mikrogrammi ööpäevas silma). Samas on loomkatsetes näidatud, et latanoprost suurendab ahvidel vikerkesta pigmenteerumist.

Pigmenteerumise suurenemise mehhanismiks tundub olevat melaniini sünteesi suurenemine vikerkesta melanotsüütides, kuid proliferatiivseid muutusi seejuures ei täheldatud. Vikerkesta värvuse muutus võib olla püsiv.

Kroonilise silmatoksilisuse uuringutes on näidatud, et latanoprosti manustamine silma annuses 6 mikrogrammi ööpäevas põhjustab ka silmalau suurenenud lõhenemist. See toime on pöörduv ja esineb annustes, mis ületavad terapeutilise annuse. Seda toimet ei ole inimestel täheldatud.

Latanoprostiga läbi viidud pöördmutatsiooni testid bakteritel, geenimutatsioonid hiire lümfoomis ja hiire mikrotoumade testid andsid negatiivseid tulemusi. *In vitro* inimese lümfotsüütides täheldati kromosoomide aberratsioone. Samasuguseid toimeid täheldati prostaglandiiniga F<sub>2α</sub>, mis on looduslikult esinev prostaglandiin, ja see näitab, et tegemist on 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 loomuuringutes leitud mingeid toimeid isas- või emasloomade fertiilsusele. Embrüotoksilisuse uuringus rottidel ei täheldatud latanoprostil embrüotoksilist toimet intravenoosselt manustamisel (annustes 5 mikrogrammi/kg, 50 mikrogrammi/kg ja 250 mikrogrammi/kg ööpäevas). Siiski põhjustas latanoprost küülikutel loote surma annustes 5 mikrogrammi/kg ööpäevas ja rohkem.

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

Teratogeenset toimet ei ole täheldatud.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid  
Bensalkooniumkloriid  
Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat (E339i)  
Dinaatriumvesinikfosfaat (E339ii)  
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**

Avamata pakend: 2 aastat

Pärast esmast avamist: 4 nädalat

Säilitamine pärast esmast avamist: Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida pudel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimusi pärast pudeli esmast avamist vt lõik 6.3.

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

Keeratava korgi ja polüetüleenist välise turvakorgiga polüetüleenist tilgutusotsikuga pudel (5 ml).

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Enne kasutamist tuleb eemaldada mulgustajaga polüetüleenist välimine kork.

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

284899

## **9. MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.10.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.01.2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Märts 2022