

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Latanoprost Actavis, 50 mikrogrammi/ml silmatilgad, lahus

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks milliliiter silmatilkade lahust sisaldab 50 mikrogrammi latanoprosti.  
Üks tilk sisaldab ligikaudu 1,5 mikrogrammi latanoprosti.

INN. *Latanoprostum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

bensalkooniumkloriid 0,2 mg/ml

fosfaadid 6,43 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus.

Lahus on selge värvitu vedelik.

pH 6,4...7,0

Osmolaalsus 240...290 mOsm/kg

### 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

##### Annustamine

*Täiskasvanud (sh eakad):*

Manustada üks tilk kahjustunud silma(desse) üks kord ööpäevas. Optimaalne toime saavutatakse siis, kui Latanoprost Actavis't manustatakse õhtuti.

Latanoprost Actavis't ei tohiks manustada rohkem, kui ainult üks kord ööpäevas, kuna uuringud on näidanud, et sagedasem manustamine vähendab ravimi silmasisest rõhku alandavat toimet.

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

##### Manustamisviis

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 ja need võib tagasi panna 15 minuti pärast.

Kui kasutatakse enam kui ühte silmaravimit, tuleb erinevaid silmatilku manustada vähemalt 5-minutilise intervalliga.

#### *Lapsed:*

Latanoprost Actavis silmatilku võib manustada lastele samades annustes kui täiskasvanutele. Andmed enneaegsete laste 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 suurendada pruuni pigmendi kogust silma vikerkestas ja seetõttu põhjustada järkjärgulist silmavärvi muutumist. Enne ravimi määramist tuleb patsiente informeerida võimalusest, et nende silmavärv võib jäävalt muutuda. Ühepoolse ravi tulemusel võib kujuneda püsiv heterokroomia.

Sellist silmavärvi muutust on sagedamini täheldatud nendel patsientidel, kellel on vikerkestad segavärvilised, nt sinakaspruunid, hallikaspruunid, kollakaspruunid või rohekaspruunid. Uuringud näitavad, et enamasti ilmneb silmavärvi muutus esimese 8 ravikuu jooksul, harva teisel või kolmandal raviaastal ning pärast neljandat raviaastat ei ole värvimuutusi avastatud. Iirise pigmentatsioon tõuseb koos ajaga ja jääb stabiilseks viieks aastaks. Toimet vikerkesta pigmentatsioonile rohkem kui viie aasta jooksul ei ole hinnatud. Latanoprosti 5-aastane avatud ohutuse uuring näitas, et 33% patsientidest tekkis vikerkesta pigmentatsioon (vt lõik 4.8). Vikerkesta värvuse muutus on enamustel 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 7...85% uurituist. Ühtlaselt sinise silmavärviga patsientidel ei ole sellist muutust tähendatud ning ühtlaselt hallide, roheline või pruuni silmavärviga on sellist muutust esinenud 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 latanoprosti kasutamist jätkata. Siiski tuleb patsiente regulaarselt jälgida ja kui kliiniline seisund seda nõuab, tuleb latanoprosti kasutamine katkestada.

Latanoprosti kasutamise kohta kroonilise suletudnurga glaukoomi, avatudnurga pseudofaakiaga glaukoomi ja pigmenteerse glaukoomi korral on kogemused piiratud. Puuduvad kogemused latanoprosti kasutamise kohta põletikulise ja neovaskulaarse glaukoomi või silma põletikuliste seisundite korral. Latanoprosti toime pupillile kas puudub või on nõrk, kuid kogemused ägeda suletudnurga glaukoomi ravi kohta puuduvad. Seetõttu on soovitatav nende haigusseisundite puhul latanoprosti kasutada ettevaatusega, kuni saadakse rohkem kogemusi.

Latanoprosti kasutamise kohta kae eemaldamisele eelneval perioperatiivsel perioodil on andmeid piiratud. Nendel patsientidel tuleb latanoprosti kasutada ettevaatusega.

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

Ravi ajal latanoprostiga on teatatud makula turses (vt lõik 4.8), need on peamiselt esinenud afaakiaga patsientidel, pseudofaakiaga patsientidel, kellel on tagumise läätsekihnu rebend või eesmise kambri läätse või patsientidel, kellel on teadaolevad riskifaktorid makula turses esinemiseks (nt diabeetiline retinopaatia ja reetina veeni oklusioon). Latanoprosti kasutamisel tuleb olla ettevaatlik afaakiaga patsientide, tagumise läätsekihnu rebendi või eesmise kambri läätsedega pseudofaakiaga patsientide või teadaolevate riskifaktorite korral makula tsüstoidse turses tekkeks.

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

Astmapatsientide ravi kogemused on piiratud, kuid ravimi turuletulekujärgsest kogemusest on mõningaid teateid astma ägenemise ja 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, enamuse teateid on saadud jaapanlastelt. Praeguseks olemasolevad kogemused näitavad, et suuümbruse nahavärvuse muutus ei ole püsiv ning mõnel juhul taandus pärast ravi katkestamist latanoprostiga.

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

#### *Bensalkooniumkloriid*

Ravim sisaldab bensalkooniumkloriidi, mida silmaravimites kasutatakse tavaliselt konservandina. On teatatud bensalkooniumkloriidist põhjustatud silmaärritusest, 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.

Bensalkooniumkloriid võib absorbeeruda kontaktläätse, mistõttu tuleb need enne selle ravimi tilgutamist silmast eemaldada, 15 minuti pärast võib kontaktläätse silma 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 (*Primary Congenital Glaucoma*, 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**

Lõplikud andmed ravimi 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 farmakoloogilist mõju rasedusele, lootele või vastsündinule. Seepärast tohi Latanoprost Actavis't raseduse ajal kasutada.

### Imetamine

Latanoprost ja selle metaboliidid erituvad tõenäoliselt rinnapiima ja seetõttu ei tohi Latanoprost Actavis'e kasutamise ajal last rinnaga toita või tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

### Fertiilsus

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

## 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

Enamik täheldatud kõrvaltoimetest ilmneb silmades. Viieaastasel avatud ohutusuuringul latanoprostiga tuvastati 33% uuringus osalenud patsientidel silma vikerkesta värvuse muutusi (vt lõik 4.4). Teised silma kõrvaltoimed on tavaliselt mööduvad ja ilmnevad annuse manustamisel.

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  $<1/1000$ ) ja väga harv ( $<1/10\ 000$ ). Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
Harv:	Herpeetiline keratiit
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt:	Peavalu*; pearinglus*
<i>Silma kahjustused</i>	
Väga sage:	Vikerkesta hüperpigmentatsioon; kergekujuline kuni mõõdukas konjunktivi hüperemia; silma ärritus (põletustunne, sügelus, torkiv ja võõrkehatus silmas); silmalaugude ripsmete ja siidkarvade muutumine (pikenemine, tihenemine, tumenemine, ripsmete arvu suurenemine)
Sage:	Punktjas keratiit, enamasti sümptomiteta; blefariit; silmavalu; fotofoobia; konjunktiviit*
Aeg-ajalt:	Silmalau turse: kuivsilmsus; keratiit*; hägune nägemine; makula turse, sh tsüstoidne makula turse*; uveiid*
Harv:	Iriit*; sarvkesta turse; sarvkesta erosioon; periorbitaalne turse; trihhiaas*; distihhiaas; iirise tsüst*§; silmalaugude paiksed nahareaktsioonid; silmalaugude ümbruse naha tumenemine; silma konjunktivi pseudopemfigoid*§
Väga harv:	Periorbitaalsed ja silmalau muutused, mis põhjustavad silmalau vao süvenemist
<i>Südamehäired:</i>	
Aeg-ajalt:	Stenokardia; palpatsioonid*
Väga harv:	Ebastabiilne stenokardia
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Aeg-ajalt:	Astma*; düspnoe*
Harv:	Astma ägenemine
<i>Seedetrakti häired:</i>	
Aeg-ajalt:	Iiveldus, oksendamine

<i>Naha ja nahaaluskoeh kahjustused</i>	
Aeg-ajalt:	Lööve
Harv:	Sügelus
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoeh kahjustused:</i>	
Aeg-ajalt:	Müalgia*; artralgi*
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Aeg-ajalt:	Valu rinnus*

\* Turuletulekujärgselt tuvastatud kõrvaltoimed

§ Kõrvaltoime esinemissageduse hindamisel kasutati „3 reeglit“

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Informatsioon puudub.

#### Lapsed

Kahes lühiajalises kliinilises uuringus (≤ 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: nasofarüngiit ja palavik..

#### Fosfaadid

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

#### 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**

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

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. Ravimi venoosne infusioon 3 mikrogrammi/kg tervetel vabatahtlikel ei kutsunud esile mingeid sümptomeid, kuid annus 5,5 kuni 10 mikrogrammi/kg põhjustas iiveldust, kõhuvalu, pearinglust, väsimus, nahaõhetust ning higistamist. Latanoprosti intravenoosel manustamisel ahvidele annuses kuni 500 mikrogrammi/kg ei ole tähendatud tõsiseid kõrvaltoimeid kardiovaskulaarsüsteemile.

Latanoprosti intravenooset manustamist ahvidele on seostatud mööduva bronhokonstriksiooniga. Siiski ei põhjustanud keskmise raskusastme bronhiaalastmaga patsientidele latanoprosti paikne (silma) manustamine seitsmekordses terapeutilises annuses bronhokonstriksiooni.

Latanoprosti üleannustamisel on ravi sümptomaatiline.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

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

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

Olulise tähtsusega uuringud on tõestanud latanoprosti efektiivsust monoterapiana. Lisaks on teostatud uuringuid ravimeid kombineerides. Need uuringud on tõestanud, et latanoprost on toimiv kombinatsioonis beeta-adrenergiliste antagonistidega (timolool). Lühiajalised uuringud (1...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.

Läätse ekstrakapsulaarse eemaldamise läbi teinud ahvide silmade krooniline ravimine latanoprostiga ei mõjutanud fluorestsüanangiograafilise meetodi andmetel võrkkesta veresooni.

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

Latanoprostil ei ole kliiniliselt kasutatavates annustes leitud märkimisväärsed farmakoloogilisi toimeid südame- ja veresoonkonnale ning hingamiseldunditele.

#### *Lapsed*

Latanoprosti efektiivsust lastel vanuses ≤ 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 mikrogrammi/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 (*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. 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 (*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.

**Tabel: IOP langus (mmHg) 12. nädalal ravirühma ja algdiagnoosi alusel**

	<b>Latanoprost</b>	<b>Timolool</b>
--	--------------------	-----------------

	N=53	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> (SE)	-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

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

Eelravim (*prodrug*) 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 ligikaudu 2 tunni pärast. Latanoprosti paiksel manustamisel ahvidele jaotus see peamiselt silma eesmisel segmendis, konjunktiividel ja silmalaugudel. Ainult tühine osa ravimist jõuab silma tagumisse segmenti.

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 väljutatakse peamiselt uriini kaudu.

### 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 mikrogrammi/ml 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). Keskmine aeg plasma maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseks oli 5 minutit pärast manustamist kõigis vanuserühmades. Keskmine plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg oli lühike (< 20 minutit), ühesugune nii lastel kui ka täiskasvanud patsientidel. See ei põhjendanud 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 mitte-anesteseeritud ahvidele intravenoosselt 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/silma ööpäevas manustamisel (terapeutiline annus on ligikaudu 1,5 mikrogrammi/silma ööpäevas). 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 annuses 6 mikrogrammi/silma 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 mikrotoomade testid andsid negatiivseid tulemusi. *In vitro* inimese lümfotsüütides täheldati kromosoomide kõrvalekaldeid. Samasuguseid toimeid täheldati prostaglandiiniga F<sub>2</sub>-alfa, 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 intravenoosel 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**

Bensalkooniumkloriid  
Naatriumdiveesinikfosfaatmonohüdraat  
Dinaatriumvesinikfosfaat  
Naatriumkloriid  
Puhastatud vesi

### **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 ravimipudeli avamist: 4 nädalat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).



Hoida pudel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast pudeli esmast avamist: Hoida temperatuuri kuni 25°C. Ravim on kasutamiskõlblik 4 nädalat.

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

LDPE pudel, HDPE keeratav kork.

Ühes pudelis on 2,5 ml silmatilkade lahust, mis vastab ligikaudu 80 tilgale lahusele.

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Actavis Group PTC ehf.,  
Reykjavíkurvegi 76-78,  
220 Hafnarfjörður,  
Island

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

635309

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.06.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

november 2022