

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arulatan, 50 mikrogrammi/ml, silmatilgad, lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml silmatilkade lahust sisaldab 50 mikrogrammi latanoprosti.

Üks tilk sisaldab ligikaudu 1,5 mikrogrammi latanoprosti.

INN. *Latanoprostum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Bensalkooniumkloriid 0,2 mg/ml.

Veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat (sisaldab 6,85 mg/ml fosfaate, mis vastab 0,19 mg ühe tilga kohta).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus

Värvitu või helekollane selge lahus.

Lahuse pH on 6,6...6,9.

Osmolaalsus on 250...330 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kõrgeenenud silmasisese rõhu alandamine avatudnurga glaukoomi ja okulaarse hüpertensiooniga täiskasvanutel (sh eakatel patsientidel).

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud (kaasa arvatud eakad)

Soovitav annus on üks tilk kahjustunud silma(desse) üks kord ööpäevas. Optimaalne toime saavutatakse siis, kui Arulatan'i manustatakse õhtuti.

Arulatan'i ei tohi manustada rohkem, kui üks kord ööpäevas, kuna uuringud on näidanud, et sagedasem manustamine vähendab preparaadi silmasisest rõhku alandavat toimet.

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

Lapsed

Arulatan silmatilku võib manustada lastele samades annustes kui täiskasvanutele. Andmed enneaegsete laste kohta (alla 36 gestatsiooninäädala) puuduvad. Andmed alla üheaastaste vanuserühmas (4 patsienti) on piiratud (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Okulaarne.

Nagu kõikide silmatilkade puhul, on võimaliku süsteemse imendumise vähendamiseks soovitatav 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 kasutatakse rohkem kui ühte silma manustatavat ravimit, tuleb erinevaid ravimeid manustada vähemalt 5-minutilise intervalliga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus latanoprosti või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Arulatan võib suurendada pruuni pigmendi kogust silma vikerkestas ja seetõttu põhjustada järkjärgulist silmavärvi muutumist. Enne ravi alustamist tuleb patsiente teavitada võimalikust silmavärvi püsivast muutusest. 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. Latanoprosti uuringutes on silmavärvi muutus enamasti ilmnenud esimese 8 ravikuu jooksul, harva teise või kolmanda aasta jooksul, kuid seda ei ole täheldatud pärast neljandat raviaastat. Aja jooksul vikerkesta pigmenteerumise tase aeglustub ja püsib viis aastat samal tasemel. Suurenenud pigmentikoguse mõju ei ole viiest aastast pikema perioodi jooksul hinnatud. Latanoprosti viieaastases avatud ohutusuuringus ilmnes vikerkesta pigmentatsioon 33% 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 mõjuta pigmentlaike 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 Arulatan'i kasutamist jätkata. Siiski tuleb patsiente regulaarselt jälgida ja kui kliiniline seisund seda nõuab, tuleb Arulatan'i kasutamine katkestada.

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

Arulalani kasutamise kohta katarakti operatsioonile eelneval perioperatiivsel perioodil on andmeid piiratud. Need patsiendid peavad Arulatan'i kasutama ettevaatlikult.

Arulatan'i 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.

Maakula turset on esinenud (vt lõik 4.8) peamiselt afaakiaga patsientidel, pseudofaakiaga patsientidel, kellel on tagumise läätsekihnu või eeskambri läätse rebend, või patsientidel, kellel on teadaolevad riskifaktorid maakula tsüstoidse turse tekkeks (nagu näiteks diabeetiline retinopaatia ja võrkkesta veresoonte sulgus). Arulatan'i tuleb kasutada ettevaatlikult afaakiaga patsientidel, pseudofaakiaga patsientidel, kellel on tagumise läätsekihnu või eeskambri läätse rebend, ja patsientidel, kellel on teadaolevad riskifaktorid maakula tsüstoidse turse tekkeks.

Patsientidel, kellel on soodumus iriidi/uveiidi tekkeks, tuleb Arulatan'i kasutada ettevaatlikult.

Astmaga patsientide ravi osas on kogemused piiratud, kuid turuletulekujärgsel perioodil registreeriti mõned astma ja/või hingelduse ägenemised. Seetõttu tuleb astmaatilisi patsiente kuni piisavate teadmiste saamiseni ravida ettevaatlikult, vt ka lõik 4.8.

Täheldatud on periorbitaalset nahavärvuse muutust, kusjuures enamasti juhte on registreeritud jaapanlastest patsientidel. Praegused kogemused näitavad, et periorbitaalne nahavärvuse muutus ei ole püsiv ja on mõnel juhul taandunud, kui ravi Arulatan'iga on jätkatud.

Latanoprost võib kutsuda esile ravitava silma ripsmete ja ümbritseva piirkonna karvade järkjärgulisi muutusi; nendeks muutusteks võib olla ripsmete või karvade pikenemine, tihenemine, pigmentatsiooni ja arvu suurenemine ning ripsmete ristisuunaline kasv. Ravi katkestamisel ripsmete muutused taanduvad.

Säilitusaine

Arulatan sisaldab 0,006 mg bensalkooniumkloriidi, mis vastab 0,2 mg/ml. Bensalkooniumkloriidi kasutatakse silmaravimites tavaliselt säilitusainena.

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

Pehmed kontaktläätsed võivad absorbeerida bensalkooniumkloriidi ning muuta kontaktläätsede värvust. Patsientidele tuleb selgitada, et kontaktläätsed tuleb enne selle ravimi manustamist eemaldada ja need võib tagasi panna 15 minuti pärast (vt lõik 4.2).

Lapsed

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

Lastel vanuses kuni 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

Kindlad andmed koostoimete kohta teiste ravimitega puuduvad.

Kahe prostaglandiini analoogi samaaegse silma manustamise järel on registreeritud silmasisese rõhu paradoksaalset kõrgenemist. Seetõttu ei ole kahe või enama prostaglandiini, prostaglandiini analoogi või prostaglandiini derivaadi kasutamine soovitatav.

Lapsed

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ravimi ohutust kasutamisel raseduse ajal ei ole tõestatud. Ravim kujutab raseduse kulule, lootele või vastsündinule potentsiaalset farmakoloogilist ohtu. Seetõttu ei tohi Arulatan'i raseduse ajal kasutada.

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Arulatan 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 täheldatud kõrvaltoimetest on seotud silmadega. Latanoprosti viieaastases avatud ohutusuurings ilmnes vikerkesta pigmentatsioon 33% patsientidest (vt lõik 4.4). Teised silmadega seotud kõrvaltoimed on üldiselt lühiajalised ja esinevad ravimi manustamisel.

b. Kõrvaltoimete koondandmed

Kõrvaltoimed liigitatakse esinemissageduse alusel 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 (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	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 $< 1/10\ 000$
Infektsioonid ja infestatsioonid				herpeetiline keratiit*§	
Närvisüsteemi häired			peavalu*; pearinglus*		

Silma kahjustused	vikerkesta pigmentatsiooni tugevnemine; kerge kuni mõõdukas konjunktivi hüperemia; silmaärritus (põletustunne, terakeste tunne, sügelemine, torkiv või võõrkeha tunne silmas); ripsmete ja siidkarvade muutused (pikenemine, paksenemine või pigmenteerumine, arvu suurenemine)	epiteeli punkterosioonid (enamasti sümptomiteta); blefariit; silmavalu; fotofoobia; konjunktiviit*	silmalau turse: silma kuivus; keratiit*; nägemise hägustumine; makulaarne turse, sealhulgas koos tsüstja maakula ödeemiga*; uveiid*	Iriit*; sarvkesta turse*; sarvkesta erosioonid; periorbitaalne turse; trihhiaas*; distihiaas; iirise tsüst*§; paikne nahareaktsioon silmalaugudel, silmalaugude naha tumenemine; pseudopemfigoidne silma sidekesta põletik*§	periorbitaalsed ja silmalau muutused, mis põhjustavad silmalau vao süvenemist
Südame häired			stenokardia; palpitatsioonid*		ebastabiilne stenokardia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			astma*; düspnoe*	astma süvenemine	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			nahalööve	pruuritus	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			müalgia*; artralgia*		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			valu rinnus*		

* turuletulekujärgselt kindlaks tehtud kõrvaltoimed

§ kõrvaltoimete hinnanguline sagedus põhineb "Reegel 3"

Fosfaate sisaldavate silmatilkadega koosmanustamisel on mõnedel sarvkesta tõsise kahjustusega patsientidel väga harva teatatud sarvkesta kaltsifikatsiooni juhtudest.

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldused
Informatsioon puudub.

d. 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.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Arulatan'i üleannustamise korral ei ole peale silmade ärrituse ja konjunktiivide hüperemia tekkinud muid silmade kõrvaltoimeid.

Ravi

Juhul, kui Arulatan'i on kogemata alla neelatud, võib olla järgnev informatsioon kasulik: Üks pudel sisaldab 125 mikrogrammi latanoprosti. Üle 90% preparaadist metaboliseerub esmase maksapassaaži käigus. Intravenoosne infusioon annuses 3 mikrogrammi/kg tervetele vabatahtlikele andis plasmakontsentratsiooni, mille mediaan on 200 korda kõrgem kui kasutamisel raviks ning ei põhjustanud mingeid sümptomeid, kuid annus 5,5...10 mikrogrammi/kg põhjustas iiveldust, kõhuvalu, pearinglust, väsimust, kuumahooge ja higistamist. Latanoprosti intravenoosel manustamisel ahvidele annuses kuni 500 mikrogrammi/kg ei ole täheldatud tõsiseid kõrvaltoimeid kardiovaskulaarsüsteemile.

Latanoprosti intravenooset manustamist ahvidele on seostatud mööduva bronhokonstriksiooniga. Keskmise raskusastme bronhiaalastmaga patsientidel ei põhjustanud latanoprost siiski bronhokonstriksiooni paikselt manustamisel silma annuses, mis ületas seitse korda Arulatan'i terapeutilise annuse.

Arulatan'i üleannustamisel on ravi sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Oftalmoloogias kasutatavad ained; glaukoomivastased preparaadid ja miotikumid, prostaglandiini analoogid, ATC-kood: S01EE01

Toimeaine latanoprost, prostaglandiin $F_{2\alpha}$ 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 toimetehhanismiks on uveoskleraalse väljavoolu suurendamine, kuigi inimestel on täheldatud teatud määral ka väljavoolu kerguse suurenemist (väljavoolutakistuse vähenemist).

Olulise tähtsusega uuringud on tõestanud latanoprosti efektiivsust monoteraapiana. Lisaks on teostatud kliinilisi 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 kolinergiliste retseptorite agonistidega (pilocarpiiniga) vähemalt osaliselt aditiivne.

Kliinilised uuringud on näidanud, et latanoprostil ei ole silma vesivedeliku tootmisele märkimisväärset toimet. Samuti ei ole leitud, et latanoprost avaldaks 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 ravimine latanoprostiga ei mõjutanud fluorestsüangiograafilise meetodi andmetel võrkkesta veresooni.

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

Latanoprostil ei ole terapeutilistes annustes leitud märkimisväärseid farmakoloogilisi toimeid südame- ja veresoonekonnale ega hingamiselunditele.

Lapsed

Latanoprosti efektiivsust lastel vanuses ≤ 18 aastat 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 (*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. Efektiivsuse andmed vanuserühmas 0...< 3 aastat põhinesid siiski ainult 13-l latanoprosti saanud patsiendil ja olulisi efektiivsuse andmeid ei leitud vanusegrupis 0...< 1 aastat 4 patsiendil läbi viidud kliinilistes uuringutes. 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				
	Latanoprost N=53	Timolool N=54		
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			
	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†(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

Imendumine

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

Eelravim imendub hästi läbi sarvkesta ja kogu toimeaine, mis siseneb silma vesivedelikku, hüdrolyüüsitakse sarvkesta läbimisel.

Jaotumine

Uuringud inimestel näitavad, et maksimaalne kontsentratsioon vesivedelikus saabub pärast paikset manustamist ligikaudu 2 tunni pärast. Latanoprosti paiksel manustamisel ahvidele jaotus see peamiselt silma eesmisel segmendil, konjunktiividel ja silmalaugudel. Ainult tühine osa toimeainest 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 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 latanoprostiga 50 mcg/ml 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). Keskmise aeg plasma maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseks oli 5 minutit pärast manustamist kõigis vanuserühmades. Keskmise plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg oli lühike (< 20 minuti), ühesugune nii lastel kui ka täiskasvanud patsientidel. See 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 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 µg 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 aberratsioone. Samasuguseid toimeid täheldati prostaglandiiniga F_{2α}, 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 loomaringutes leitud mingeid toimeid isas- või emasloomade fertiilsusele. Embrüotoksilisuse uuringus rottidel ei täheldatud latanoprostil embrüotoksilist toimet intravenoossel

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 terapeutiline annus) põhjustas märkimisväärsed 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
Veevaba dinaatriumfosfaat
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

In vitro uuringutes on tiomersaali sisaldavate silmatilkade segamisel Arulatan'iga ilmnenud sadestumine. Kui taolisi ravimeid kasutatakse, peab silmatilkade manustamise vahe olema vähemalt 5 minutit.

6.3 Kõlblikusaeg

24 kuud
Pärast pudeli esmast avamist on ravim kasutamiskõlblik 4 nädalat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ja transportida külmas (2°C...8°C).

Hoida pudel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast pudeli esmast avamist: Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Madala tihedusega polüetüleenist pudel ja tilguti koos kõrge tihedusega polüetüleenist korgiga.

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

Pakendi suurused:

1 pudel suurusega 2,5 ml,
3 pudelit suurusega 2,5 ml
6 pudelit suurusega 2,5 ml.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Dr. Gerhard Mann Chem.-pharm. Fabrik GmbH
Brunsbütteler Damm 165/173
13581 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

704110

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.09.2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.06.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Oktoober 2020