

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

UNILAT, 50 mikrogrammi/ml silmatilgad, lahus

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN. *Latanoprostum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: bensalkooniumkloriid 0,2 mg/ml.  
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus

Lahus on läbipaistev värvitu vedelik, praktiliselt osakestevaba, pH on ligikaudu 6,6 ja osmolaalsus ligikaudu 288 mOsmol/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 (kaasa arvatud eakad):*

Soovitav annus on üks tilk haige(te)sse silma(desse) üks kord ööpäevas. Optimaalse tulemuse saavutamiseks tuleb UNILAT'i manustada õhtul.

Latanoprosti ei tohiks manustada rohkem, kui üks kord ööpäevas, sest on tõestatud, et sagedasem manustamine vähendab silmasisest rõhku alandavat toimet.

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

Sarnaselt teistele silmatilkadele on võimaliku süsteemse imendumise vähendamiseks soovitatav pisarakott sulgeda, vajutades ühe minuti jooksul silma sisenurgale. Seda tuleks teha kohe pärast silmatilga silma tilgutamist.

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

Enam kui ühe lokaalse toimega silmaravimi kasutamisel peab ravimite manustamise vaheline intervall olema vähemalt 5 minutit.

#### *Lapsed:*

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

#### Manustamisviis

Okulaarne.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

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

UNILAT võib järk-järgult suurendada vikerkesta pruuni pigmendi hulka, muutes sellega silma värvi. Enne ravimi määramist tuleb patsiente informeerida, et nende silmavärv võib jäävalt muutuda. Ühepoolset ravi saavatel patsientidel võib tekkida püsiv heterokroomia.

Sellist silma värvuse muutust on sagedamini täheldatud nendel patsientidel, kelle vikerkestad on segavärvilised, nt sinakaspruunid, hallikaspruunid, rohekaspruunid või kollakaspruunid. Uuringud latanoprostiga näitavad, et muutus ilmneb tavaliselt esimese 8 ravikuu jooksul, harva teisel või kolmandal raviaastal ning pärast neljandat raviaastat pole värvimuutusi avastatud. Iirise pigmentatsioon väheneb koos ajaga ja jääb stabiilseks viieks aastaks. Toimet vikerkesta pigmentatsioonile rohkem kui viie aasta jooksul ei ole hinnatud. Lantanoprosti 5-aastane avatud ohutuse uuring näitas, et 33% patsientidest tekkis vikerkesta pigmentatsioon (vt lõik 4.8). Vikerkesta värvuse muutumine on enamusel juhtudest kerge ja ei pruugi olla kliiniliselt tuvastatav. Nähtuse esinemissagedus segavärviliste vikerkestadega patsientidel ulatus 7%-st kuni 85%-ni, kusjuures kollakaspruunidel vikerkestadel oli kõrgeim esinemissagedus. Ühtlaselt siniste silmadega patsientidel ei ole muutusi täheldatud ning ühtlaselt hallide, roheliste või pruunide silmadega patsientidel on muutusi tuvastatud harva.

Silma värvuse muutumine on põhjustatud melaniini sisalduse suurenemisest vikerkesta strooma melanotsüütides, mitte melanotsüütide arvu suurenemisest. Tüüpiliselt hakkab pruun pigmentatsioon haaratud silmas laienema kentsentriliselt pupilli ümbrusest perifeeria suunas, ent pruunimaks võib muutuda kogu vikerkest või ka teatud osa sellest. Pärast ravi lõppu ei ole täheldatud vikerkesta pruuni pigmentatsiooni edasist intensiivistumist. Sellel ei ole senistes kliinilistes uuringutes täheldatud seost mingite sümptomite ega patoloogiliste muutustega.

Ravi ei ole mõjutanud pigmendilaike ega vikerkesta tähne. Pigmendi kogunemist trabekulaarsesse võrgustikku või mujale eeskambrisse ei ole kliinilistes uuringutes täheldatud. Viieaastase kliinilise kogemuse kohaselt ei ole vikerkesta pigmentatsiooni suurenemisel negatiivseid kliinilisi tüsistusi. Vikerkesta pigmentatsiooni muutumise ilmnemisel võib ravi UNILAT'iga jätkata. Kuid patsiente tuleb regulaarselt kontrollida ja kui kliiniline seisund seda nõuab, tuleb lõpetada ravi UNILAT'iga.

Latanoprosti kasutamise kohta kroonilise suletudnurga glaukoomi, avatudnurga glaukoomi korral pseudofaakiaga patsientidel ning pigmentglaukoomi korral on kogemused piiratud. Lantanoprosti kasutamise kohta põletikulise ja neovaskulaarse glaukoomi, põletikuliste silmaseisundite või kongenitaalse glaukoomi korral kogemused puuduvad. Lantanoprostil ei ole pupillile mingit toimet või

on see vähene, kuid suletudnurga glaukoomi ägenemisi ei ole dokumenteeritud. Seetõttu on soovitatav nende haigusseisundite puhul UNILAT'i kasutada ettevaatusega, kuni saadakse rohkem teavet.

Latanoprosti kasutamise kohta hallkae operatsioonile eelneva perioodi jooksul on vähe uuringute andmeid. Nendel patsientidel tuleb UNILAT'i kasutada ettevaatusega.

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

Teatatud on makula turse esinemisest (vt lõik 4.8), peamiselt afaakiaga patsientidel, pseudofaakiaga patsientidel, kellel on tagumise läätsekihnu rebend või eesmise kambri läätsed või patsientidel, kellel on teadaolevad riskifaktorid makula turse tekkimiseks (näiteks diabeetilise retinopaatia või võrkkesta veresoonte oklusiooni korral). UNILAT'i kasutamisel tuleb olla ettevaatlik afaakiaga patsientide, tagumise läätsekihnu rebendi või eesmise kambri läätsedega pseudofaakiaga patsientide või teadaolevate riskifaktorite korral makula tsüstoidse turse tekkeks.

UNILAT'i tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on eelsoodumus iriidi/uveiidi tekkeks.

Astmahaigetega on kogemusi vähe, kuid turuletulekujärgselt on saadud mõningaid teateid astma ägenemise ja/või hingelduse esinemise juhtumitest. Seetõttu tuleb astmahaigeid ravida ettevaatusega, kuni saadakse piisavalt kogemusi, vt lõik 4.8.

Täheldatud on periorbitaalset naha värvuse muutumist, millest enamik on aset leidnud jaapani päritolu patsientidel. Senised kogemused näitavad, et periorbitaalne naha värvuse muutus ei ole püsiv ning on mõningatel juhtudel taandunud ka ravi jätkamise ajal latanoprostiga.

Latanoprost võib järk-järgult põhjustada muutusi ravitava silma ripsmetes ja sellega piirneval alal; muutuda võib karva pikkus, paksus, pigmentatsioon, ripsmekarvade arv ja esineda korrapäratu kasvusuund. Ripsmekarvadel ilmnevad muutused on pöörduvad ravi katkemisel.

UNILAT sisaldab bensalkooniumkloriidi, mida silmaravimites kasutatakse sageli konservandina. Bensalkooniumi kohta on esitatud teateid, et see on tekitanud punktkeratopaatiat ja/või toksilist haavandilist keratopaatiat, võib põhjustada silma ärritust ja teatavasti muudab pehmete kontaktläätsede värvust. Kui silma sündroomiga või kahjustatud sarvkestaga patsiente on vaja jälgida nii ravimi sagedasel kui ka pikaajalisel kasutamisel. Bensalkooniumkloriid võib absorbeeruda kontaktläätsedesse ja sellepärast tuleb läätsed enne UNILAT'i silma tilgutamist eemaldada, kuid 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 (*Primary Congenital Glaucoma*, esmane kaasasündinud glaukoom), jääb esmavaliku raviks operatsioon (st trabekulotoomia/goniotoomia). Pikaajaline ohutus lastel ei ole veel kindlaks tehtud.

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

Koostoime kohta lõplikud andmed puuduvad.

On teateid silmasisese rõhu paradoksaalse kõrgenemise kohta prostaglandiini kahe analoogi üheaegse manustamise järgselt. Seetõttu ei ole kahe või enama prostaglandiini, prostaglandiini analoogi või derivaadi üheaegne kasutamine soovitatav.

#### *Lapsed:*

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Selle ravimi ohutust raseduse ajal kasutamisel ei ole tõestatud. Latanoprost omab potentsiaalset farmakoloogilist mõju rasedusele, lootele või vastsündinule (vt lõik 5.3). Seetõttu ei tohi UNILAT'i raseduse ajal kasutada.

##### Imetamine

Latanoprost ja selle metaboliidid erituvad tõenäoliselt rinnapiima ja seetõttu ei tohi UNILAT'i kasutada rinnaga toitmise perioodil või tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

##### Fertiilsus

Latanoprostil ei ole loomkatsetes leitud mingeid toimeid isas- ega emasloomade viljakusele (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**

##### a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Enamik täheldatud kõrvaltoimetest ilmneb silmades. Latanoprosti ohutuse avatud viieaastases uuringus osalenutest ilmnes 33%-l patsientidest vikerkesta pigmentatsioon (vt lõik 4.4). Teised silmades esinevad kõrvaltoimed on tavaliselt mööduvad ja ilmnevad ravimi manustamise ajal.

##### b. Kõrvaltoimete loetelu

Kõrvaltoimed klassifitseeritakse esinemissageduse järgi järgmiselt: 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 ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

##### Infektsioonid ja infestatsioonid

*Teadmata:* herpeetiline keratiit.

##### Närvisüsteemi häired

*Teadmata:* peavalu, pearinglus.

##### Silma kahjustused

*Väga sage:* vikerkesta pigmentatsiooni tugevnemine, kergekujuline kuni möödukas konjunktiivihüperemia, silma ärritus (põletustunne, sügelus, torkimine ja võõrkehatus), ripsmete ja pisikeste karvakeste muutumine (pikenemine, paksenemine, tumenemine, tihenemine) (enamasti pärinevad sellekohased teated jaapani päritolu elanikkonna hulgast).

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

*Aeg-ajalt:* silmalau turse, kuiv silm, keratiit, nägemise ähmasus, konjunktiviit.

*Harv:* iriit/uveit (enamik teateid patsientidest, kellel esineb üheaegselt haigust soodustavaid tegureid), makulaarne turse, sümptomaatiline sarvkesta turse ja erosioonid, periorbitaalne turse, silma ärritust põhjustada võivad valesti suunatud ripsmed, ripsmete kaherealine Meibomi näärmete ava juures (distihhiaas).

*Väga harv:* silmaümbruse ja silmalau muutused, mis võivad põhjustada ülemise silmalau vao süvendumist.

*Teadmata:* iirise tsüst.

#### Südamehäired

*Väga harv:* ebastabiilne stenokardia.

*Teadmata:* palpitatsioonid.

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

*Harv:* astma, astma süvenemine ja düspnoe.

#### Seedetrakti häired

*Aeg-ajalt:* iiveldus, oksendamine.

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

*Aeg-ajalt:* nahalööve.

*Harv:* lokaalne nahareaktsioon silmalaugudel, silmalaugude ümbruse naha tumenemine.

#### Lihaste, luustiku ja sidekoe häired

*Teadmata:* müalgia, artralgia.

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

*Väga harv:* valu rinnas.

Mõnedel tugevalt kahjustatud sarvkestaga patsientidel on väga harva teatatud fosfaate sisaldavate silmatilkade kasutamisega seoses sarvkesta lubjastumisest.

#### c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Informatsioon puudub.

#### d. 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: 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

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

Juhul, kui UNILAT'i on kogemata annustatud suu kaudu, võib vajalik olla järgnev informatsioon: Üks pudel sisaldab 125 mikrogrammi latanoprosti. Üle 90% preparaadist metaboliseerub esmase maksapassaaži käigus. Ravimi venoosne infusioon 3 mikrogrammi/kg tervetele vabatahtlikele põhjustas keskmise plasmakontsentratsiooni 200 kordse tõusu, võrreldes kliinilise kasutamisega ja ei kutsunud esile mingeid sümptomeid, kuid annus 5,5 kuni 10 mikrogrammi/kg puhul põhjustas

iiiveldust, kõhuvalu, pearinglust, väsimust, kuumahoogusid ning higistamist. Latanoprosti veenisesel manustamisel ahvidele annuses kuni 500 mikrogrammi/kg ei ole tähendatud tõsiseid kõrvaltoimeid südame-veresoonkonnale.

Latanoprosti veenisesest manustamist ahvidele on seostatud mööduva bronhokonstriktiooniga. Siiski ei põhjustanud latanoprosti paikne silma manustamine keskmise raskusastme bronhiaalastmaga patsientidel seitsmekordses terapeutilises annuses bronhokonstriktiooni.

UNILAT'i üleannustamisel on ravi sümptomaatiline.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### Toimemehhanism

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

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

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuringud on tõestanud latanoprosti efektiivsust monoteerapiana. Samuti on teostatud uuringuid latanoprosti teiste ravimitega kombineerides, mis näitavad, et latanoprost on toimiv ka kombinatsioonis beetaadrenergiliste antagonistidega (timolool). Lühiajalised uuringud (1 kuni 2 nädalat) näitavad, et kombineerides latanoprosti adrenergiliste agonistidega (dipivalüülepinefriin) ja suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitoritega (atsetasoolamiid) on toime aditiivne. Kombinatsioonis koliinergiliste retseptorite agonistidega (pilocarpiin) on latanoprosti koostoime osaliselt aditiivne.

Kliinilised uuringud näitavad, et latanoprostil ei ole silma vesivedeliku tootmisele märkimisväärset toimet, samuti ei ole leitud toimet vere ja silma vesivedeliku barjäärile.

Ahvidel tehtud katsed näitavad, et latanoprosti kasutamisel kliinilistes annustes ei ole tal toimet intraokulaarsele vereringele või on see toime mitteoluline. Samas on paikse manustamise korral võimalik kerge kuni mööduka konjunktivaalse ja episkleraalse hüperemia teke.

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

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

Latanoprostil ei ole leitud kliinilistes annustes kasutamisel märkimisväärset farmakoloogilist toimet südame- ja veresoonkonnale ning hingamiselunditele.

#### Lapsed:

Latanoprosti efektiivsust lastel vanuses  $\leq 18$  aasta näidati 12-nädalases topeltpeimedas latanoprosti kliinilises uuringus võrreldes timolooliga 107 patsiendil, kellel oli diagnoositud silma hüpertensioon ja laste glaukoom. Vastsündinute vanus pidi olema vähemalt 36 gestatsiooninädalat. Patsiendid said kas

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. 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 (nt 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

### Imendumine

Latanoprost (molekulmassiga 432,58) on isopropüülester, ravimi inaktiivne eelvorm, mis pärast hüdrolüüsumist latanoprosti vabaks happeks muutub bioloogiliselt toimivaks.

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

### Jaotumine

Uuringud inimestel näitavad, et maksimaalne kontsentratsioon vesivedelikus saabub ligikaudu 2 tundi pärast paikset manustamist. Paikse manustamise katsed ahvidel näitavad, et latanoprost jaotub peamiselt silma eesmisel segmendil, konjunktiivis ja silmalaugetes. Silma tagumisse segmenti jõuavad ravimist ainult tühised kogused.

### Biotransformatsioon

Latanoprosti vaba hape silmas praktiliselt ei metaboliseeru. Ravimi peamine metabolism toimub maksas. Ravimi poolväärtusaeg plasmas on inimestel 17 minutit. Peamised metaboliidid (1,2 dimeer ja 1,2,3,4 tetrameer) ei ole loomkatsetes bioloogilist toimet näidanud või on avaldunud ainult nõrk bioloogiline aktiivsus ja 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. Latanoprosthape 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 mediaanne poolväärtusaeg oli lühike (< 20 minutit), ühesugune nii lastel kui ka täiskasvanud patsientidel. See ei põhjustanud tasakaalukontsentratsiooni tingimustes latanoprosthape kuhjumist süsteemses vereringes.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Latanoprosti silma- ning 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 intravenoosselt ilma anesteesiata ahvidele manustatud latanoprosti suured annused (ligikaudu 100 korda suurem kui terapeutiline annus kehamaasi kohta) suurendavad hingamissagedust, mis viitab ilmselt lühikese kestusega bronhokonstriktsioonile. Loomkatsed ei näita, et latanoprostil oleks sensibiliseerivaid toimeid.

Küülikutel ega ahvidel ei ole toksilisi toimeid silmas täheldatud kuni 100 mikrogrammi latanoprosti manustamisel ööpäevas (terapeutiline annus on ligikaudu 1,5 mikrogrammi ööpäevas). Loomkatsed on siiski näidanud, et latanoprost suurendab ahvidel vikerkesta pigmenteerumist. Pigmenteerumise suurenemise mehhanismiks on tõenäoliselt melaniini sünteesi suurenemine vikerkesta melanotsüütides proliferatiivseid muutusi täheldamata. Vikerkesta värvuse muutus võib olla püsiv.

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

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

Täiendavad mutageenuse 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. Latanoprosti intravenoosselt manustamisel (annustes 5 mikrogrammi/kg, 50 mikrogrammi/kg ja 250 mikrogrammi/kg ööpäevas) ei täheldatud katsetega rottidel embrüotoksilist toimet. Siiski põhjustas latanoprost küülikutel loote surma annustes alates 5 mikrogrammi/kg ööpäevas.

Annus 5 mikrogrammi/kg ööpäevas (ligikaudu 100-kordne 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 (E339a),  
veevaba dinaatriumfosfaat (E339b),  
vesinikkloriidhape pH-taseme korrigeerimiseks  
naatriumhüdrosiid pH-taseme korrigeerimiseks,  
süstevesi.

## 6.2 Sobimatus

*In vitro* uuringutes on tiomersaali sisaldavate silmatilkade segamisel latanoprostiga ilmnenud sadestumine.

Kui taolisi ravimeid kasutatakse, peab ravimite manustamise vahel olema vähemalt 5-minutiline intervall.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata toote kõlblikkusaeg: 2 aastat

Kõlblikkusaeg pärast pudeli esmast avamist: 28 päeva.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Müügipakend: Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast esmast avamist: Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Pärast avamist kasutada 28 päeva jooksul.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüetüleenpudel tilgutiga, keeratav polüpropüleenkork polüetüleenist ohutusvõruga, etikett. Pudelid on pakendatud papist karpidesse, mis sisaldavad ka pakendi infolehte.

Üks pudel sisaldab 2,5 ml silmatilkade lahust, mis võrdub ligikaudu 80 tilgaga.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Unimed Pharma spol. s r.o. Oriěšková 11, 821 05, Bratislava, Slovakkia

Tel.: +421 2 4333 3786

Fax: +421 2 4363 8743

e-mail: unimedpharma@unimedpharma.sk

www.unimedpharma.eu

## 8. MÜÜGILOA NUMBER

654909

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.11.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.03.2015

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Aprill 2022