

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Monopro 50 mikrogrammi/ml silmatilgad, lahus üheannuselises konteineris

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml silmatilkade lahust sisaldab 50 mikrogrammi latanoprosti.

1 tilk sisaldab ligikaudu 1,5 mikrogrammi latanoprosti.

INN. *Latanoprostum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 1 ml silmatilkade lahust sisaldab 50 mg makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat 40 (polüoksüülhüdrogeenitud riitsinusõli). Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus üheannuselises konteineris.

Kollakas hägune lahus.

pH: 6,5...7,5

Osmolaalsus: 250...310 mosmol/kg

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kõrgenenud silmasisese rõhu alandamine avatudnurga glaukoomi ja okulaarse hüpertensiooniga patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annustamine täiskasvanutele (sh eakad):

Soovitav on manustada üks tilk ravimit haigestunud silma(desse) üks kord ööpäevas. Optimaalne toime saavutatakse siis, kui Monoprod manustatakse õhtuti.

Monoprod ei tohiks manustada üle ühe korra ööpäevas, sest uuringud on näidanud, et sagedasem manustamine vähendab ravimi silmasisisesest rõhku alandavat toimet.

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

Lapsed:

Puuduvad andmed Monopro koostisega.

Manustamisviis

Okulaarne.

Nagu kõikide silmatilkade puhul, soovitatakse ka latanoprosti 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 kasutatakse rohkem kui ühte silma manustatavat ravimit, peab kahe ravimi manustamise vahe olema vähemalt 5 minutit.

Üheannuselises konteineris on piisavalt silmatilkade lahust, et ravida mõlemat silma.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

See ravim on steriilne lahus, mis ei sisalda säilitusaineid. Üks üheannuselises konteineris olev lahus tuleb kohe pärast avamist manustada kahjustatud silma(desse). Kuna steriilsust ei ole võimalik säilitada pärast ühekordse konteineri avamist, tuleb alles jäänud sisu pärast manustamist kohe minema visata.

Juhised patsientidele:

- Vältida tilguti otsa ja silma või silmalaugude vahelist kokkupuudet.
- Kasutada silmatilkade lahust koheselt pärast üheannuselise konteineri esmakordset avamist ja visata konteiner pärast kasutamist ära.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete 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, et nende silmavärv võib jäävalt muutuda. Ühepoolse ravi tulemusena võib kujuneda püsiv heterokroomia.

Värvuse muutust on sagedamini täheldatud patsientidel, kellel on vikerkestad segavärvilised, nt sinakaspruunid, hallikaspruunid, kollakaspruunid või rohekaspruunid. Latanoprostiga läbi viidud uuringutes täheldati muutuse algust tavaliselt esimese 8 ravikuu vältel, harvem teisel või kolmandal raviaastal. Pärast nelja raviaastat ei ole muutuse ilmnemist enam täheldatud. Vikerkesta 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 vikerkesta pigmentatsiooni 33%-l patsientidest (vt lõik 4.8). Vikerkesta värvuse muutumine on enamustel juhtudest kerge ja ei pruugi tihti 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 harva.

Silmavärvi 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 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 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, silma põletikuliste seisundite või kaasasündinud glaukoomi 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 teavet.

Latanoprosti kasutamise kohta kae eemaldamisele eelneval perioperatiivsel perioodil on andmed piiratud. Need patsiendid peavad latanoprosti kasutama ettevaatlikult.

Latanoprosti tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on esinenud herpeetiline keratiit ja selle ravimi kasutamist tuleks vältida aktiivse *herpes simplex* keratiidi juhtudel ja patsientidel, kellel on anamneesis korduv herpeetiline keratiit, mis on spetsiifiliselt seotud prostaglandiini analoogidega.

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

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

Latanoprosti kasutamise kogemus astmaga patsientidel on piiratud, kuid turuletulekujärgselt on teatatud mõnest astma ägenemise ja/või düspnoe juhust. Astmaga patsientide ravimisel tuleb seetõttu olla ettevaatlik, kuni piisavate teadmiste saamiseni, vt ka lõik 4.8.

Latanoprosti kasutamisel on täheldatud periorbitaalse naha värvimuutust, eelkõige Jaapani päritolu patsientidel. Praeguseks olemasolev kogemus lubab järeldada, et nahavärvuse muutus ei ole püsiv ja osadel juhtudel on see taandunud ka latanoprosti kasutamise jätkamisel.

Latanoprost võib põhjustada järk-järgulisi muutusi ravitava silma ripsmetes ja ümbritseva piirkonna siidkarvades. Nende muutuste hulka kuuluvad ripsmete või siidkarvakeste pikenemine, paksenemine, pigmenteerumine, arvu suurenemine või ripsmete kasvu suuna muutumine. Ripsmete muutused on pöörduvad pärast ravi lõpetamist.

Monopro sisaldab makrogoolglütseroolhüdrosüstearaati (polüoksüülhüdrokeenitid riitsinusõli), mis võib põhjustada nahareaktsioone. Puuduvad pikaajalised ohutusandmed selle aine kohta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Andmed koostoimete kohta teiste ravimitega puuduvad.

Kahe prostaglandiini analoogi samaaegsel intraokulaarsel manustamisel on teatatud silmasisese rõhu paradoksaalsetest tõusudest. Seetõttu ei ole kahe või enama prostaglandiini, prostaglandiini analoogi või prostaglandiini derivaadi samaaegne kasutamine soovitatav.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

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

Rasedus

Ravimi ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud. Ravimil võib olla ohtlik farmakoloogiline toime rasedusele, lootele või vastündinule. Seetõttu ei tohi Monoprod raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Latanoprost ja selle metaboliidid võivad erituda rinnapiima, seetõttu ei tohi imetavad naised Monoprod kasutada või tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid selle ravimi toime kohta autojuhtimise võimele ei ole läbi viidud. Nagu 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. Ohutusprofili kokkuvõte

Enamik kõrvaltoimetest on seotud silmadega. 5-aastase kestusega latanoprosti avatud ohutusuuringus täheldati vikerkesta pigmentatsiooni 33%-l patsientidest (vt lõik 4.4). Muud silmadega seotud kõrvaltoimed on tavaliselt mööduva iseloomuga ja ilmnevad vahetult manustamise järel.

b. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevalt on kirjeldatud kõrvaltoimeid ja nende esinemissagedusi võrdlusravimil. 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 ($< 1/10000$) ja sagedus teadmata (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 hüperpigmentatsioon; kerge kuni mõõdukas konjunktiiv hüperemia; silmaärritus (põletustunne, sügelus, torkiv ja võõrkeha tunne silmas); silmalaugudel ripsmete ja siidkarvade muutused (pikenemine, tihenemine, pigmenteerumine ja ripsmete arvu suurenemine) | Punktjas keratiit, enamasti sümptomiteta; blefariit; silmavalu; fotofoobia; konjunktiviit* | Silmalau turse; silma kuivus, keratiit*, ähmane nägemine, makulaarne turse, sh tsüstoidne makulaarne turse*, uveit* | Iriit*, sarvkesta turse*, sarvkesta erosioon; periorbitaalne turse; trihhiaas*, distihhiaas, iirise tsüst*§; paikne nahareaktsioon silmalaugudel; silmalaugude ümbruse naha tumenemine | Periorbitaalsed ja silmalau muutused, mis põhjustavad silmalau vao süvenemist |
| Südame häired | | | Stenokardia; palpitatsioonid* | | Ebastabiilne stenokardia |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | | | Astma*; düsüpnoe* | 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 esinemissagedus põhineb "Reegel 3"

c. Valitud kõrvaltoimete loetelu

Teave puudub.

d. Lapsed

Andmed Monopro kohta puuduvad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Monopro üleannustamise korral ei ole peale silmade ärrituse ja konjunktiivhi hüperemia teada teisi kõrvaltoimeid.

Juhul, kui Monoprod on kogemata alla neelatud, võib järgnev informatsioon olla kasulik: Üks üheannuseline pakend sisaldab 10 mikrogrammi latanoprosti. Üle 90% preparaadist metaboliseerub esmase maksapassaaži käigus. Intravenoosne infusioon annuses 3 mikrogrammi/kg tervetel vabatahtlikel põhjustas 200 korda kõrgema keskmise plasmakontsentratsiooni, kui kliinilisel kasutamisel 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 raskusega bronhiaalastmaga patsientidel ei põhjustanud latanoprost siiski bronhokonstriksiooni paikselt manustamisel silma annuses, mis ületas seitse korda Monopro terapeutilise annuse.

Monopro üleannustamisel on ravi sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Toimeaine latanoprost, prostaglandiin F_{2α} analoog, on selektiivse prostanoidi FP-retseptorite agonist, mis vähendab silmasisest rõhku silmavedeliku väljavoolu suurendamise kaudu.

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

Farmakodünaamilised toimed

Silmasisese rõhu langus algab ligikaudu 3...4 tunni jooksul pärast manustamist ning maksimaalne toimetugevus saabub 8...12 tunni järel. Rõhu langus jääb püsima vähemalt 24 tunniks.

Olulise tähtsusega uuringud on tõestanud latanoprosti efektiivsust monoterapijana. 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 (dipivalüülepinefriin) ja suukaudselt manustatavate karboanhüdraasi inhibiitoritega (atsetasoolamiid) on latanoprosti toime aditiivne ning

kombineeritud koliinergiliste retseptorite agonistidega (pilocarpiin) 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 või episkleraalne hüperemia.

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

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Säilitusainevaba Monoprod võrreldi kolmekuulises randomiseeritud pimeuuringus säilitusainega 0,005% latanoprosti võrdlusravimiga 404 okulaarse hüpertensiooni või glaukoomiga patsiendil. Esmane efektiivsuse näitaja oli silmasisese rõhu muutus algväärtuse ja 84. päeva vahel.

Monoprost tingitud silmasisese rõhu langus oli 84. päeval -8,6 mmHg ehk -36%. See oli sarnane säilitusainega 0,005% latanoprosti võrdlusravimiga.

| Haigem silm (mITT populatsioon) | | Monopro | Võrdlusravim |
|--|---------------|------------------------|---------------------|
| Algväärtus (0 päev) | n | 189 | 164 |
| | Keskmine ± SD | 24,1 ± 1,8 | 24,0 ± 1,7 |
| 84. päev | n | 185 | 162 |
| | Keskmine ± SD | 15,4 ± 2,3 | 15,0 ± 2,0 |
| Keskmine muutus (0 päev...84. päev) | n | 185 | 162 |
| | Keskmine ± SD | -8,6 ± 2,6 | -9,0 ± 2,4 |
| | [95% CI] | [-9,0 ; -8,3] | [-9,4 ; -8,7] |
| Statistiline analüüs | E (SE) | 0,417 ± 0,215 | |
| | [95%CI] | [-0,006; 0,840] | |

Nimetatud kolmekuulise uuringu jooksul täheldati Monoprol ja latanoprosti võrdlusravimil järgmisi kõrvaltoimeid: ärritus/põletustunne/kipitustunne ei esinenud pärast manustamist (84. päeval, 6,8% Monoproga ja 12,9% latanoprosti võrdlusravimiga) ja konjunktivi hüperemia (84. päeval, 21,4% Monoproga ja 29,1% latanoprosti võrdlusravimiga). Süsteemsete kõrvaltoimete osas ei täheldatud suuri erinevusi kahe ravirühma vahel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Imendumine

Eelravim imendub hästi läbi sarvkesta ja kogu ravim, mis siseneb silma vesivedelikku, hüdrolyüsitakse 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 eesmise segmendis, konjunktiviidel ja silmalaugudel. Ainult tühine osa ravimist jõuab silma

tagumisse segmenti.

Kolmekuulises 30 hüpertensiivse või glaukoomiga patsiendiga läbiviidud randomiseeritud piloottuuringus mõõdeti latanoprosti plasmataset. 30 minutit pärast ravimi manustamist jäid peaaegu kõikidel patsiendid väärtused alla mõõdetavat taset (LOQ 40 pg/ml).

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.

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 lõhenemise suurenemist. 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 loomuuringutes 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 kliiniline annus) põhjustas märkimisväärset embrüofetaalset toksilisust, mida iseloomustas hilise resorptsiooni ja abortide esinemissageduse suurenemine ning loodete kaalu vähenemine.

Teratogeenset toimet ei ole täheldatud.

Okulaarne toksilisus

Monopro silmatilkade manustamine loomadele silma kaks korda ööpäevas 28 päeva jooksul ei näidanud lokaalset või süsteemset toksilisust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat 40
Sorbitool
Karbomeer 974P
Makrogool 4000
Dinaatriumedetaat
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat välispakendis.

Pärast kotikese esmast avamist: üheannuselised konteinerid kasutada 10 päeva jooksul.

Pärast üheannuselise konteineri esmast avamist: kasutada kohe ja pärast kasutamist tuleb üheannuseline konteiner ära visata.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 või 10 üheannuselist konteinerit (LDPE), mis sisaldavad 0,2 ml silmatilkade lahust, on pakendatud kotikesse (kopolümeerid/alumiinium/polüetüleen/paber või PE/ alumiinium/ polüetüleen/PET).

Pakendi suurused on 5 (1x5), 10 (2x5), 10 (1x10), 30 (6x5), 30 (3x10), 90 (18x5) või 90 (9x10) üheannuselist konteinerit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Laboratoires Théa
12 rue Louis Blériot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

797012

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.10.2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.07.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

august 2020