

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vizilatani 50 mikrogrammi/ml silmatilgad, lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 milliliiter lahust sisaldab 50 mikrogrammi latanoprosti.

Üks tilk lahust sisaldab ligikaudu 1,5 mikrogrammi latanoprosti.

INN. *Latanoprostum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks milliliiter lahust sisaldab 25 mg makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat 40 (vt lõik 4.4.)

Üks milliliiter lahust sisaldab 6,79 mg fosfaate.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus.

Läbipaistev värvitu vesilahus, ei sisalda nähtavaid osakesi.

pH: 5,5...6,5

Osmolaalsus: 260 mOsm/kg ±10%

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 (sealhulgas eakad)

Soovitav ravi on üks tilk haige(te)sse silma(desse) üks kord ööpäevas. Optimaalne toime saavutatakse siis, kui Vizilatani manustatakse õhtuti.

Vizilatani annus ei tohi ületada üht korda ööpäevas, sest sagedamal kasutamisel on täheldatud silmasisest rõhku langetava toime nõrgenemist.

Kui üks annus jääb vahele, tuleb ravi jätkata järgmise ettenähtud annusega.

Lapsed

Vizilatani silmatilku võib lastele manustada samas annuses kui täiskasvanutele. Andmed enneaegsete laste kohta (alla 36 gestatsiooninädala) puuduvad. Andmed < 1-aastaste (4 patsienti) vanuserühma kohta on piiratud (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Nagu kõigi silmatilkade puhul, soovitatakse 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, need võib tagasi panna 15 minuti pärast.

Kui kasutatakse rohkem kui ühte paikset silmaravimit, tuleb ravimid manustada vähemalt viieminutilise vahega.

Ravimi manustamise juhised vt lõik 6.6.

Vizilatani silmatilgad on steriilne lahus, mis ei sisalda säilitusainet.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vizilatani võib vikerkestas pruuni pigmendi hulka suurendades muuta järk-järgult silma värvust. Enne ravi alustamist tuleb patsientidele öelda, et nende silmavärv võib jäädavalt muutuda. Ühepoolse ravi tulemusel võib kujuneda püsiv heterokroomia.

Silmavärvuse muutust on sagedamini täheldatud patsientidel, kelle vikerkestad on segavärvilised, nt sinakaspruunid, hallikaspruunid, kollakaspruunid ja rohekaspruunid. Latanoprostiga läbi viidud uuringutes täheldati muutuse algust tavaliselt esimese 8 ravikuu vältel, harvem teisel või kolmandal ravialaastal ning pärast nelja ravialaastat ei ole muutust enam täheldatud. Vikerkesta pigmentatsiooni progresseerumise kiirus väheneb aja jooksul ja stabiliseerub viie aastaga. Suurenenud pigmentatsiooni pärast viit aastat ei ole hinnatud. Viieaastase kestusega latanoprosti avatud ohutusuuringus täheldati iirise pigmentatsiooni 33%-l patsientidest (vt lõik 4.8). Enamikul juhtudest on vikerkesta värvuse muutumine kerge ega pruugi olla kliiniliselt täheldatav. Segavärviliste vikerkestadega patsientide hulgas oli esinemissagedus 7...85%, kõige sagedamini esines seda kollakaspruuni vikerkestaga patsientidel. Ühtlaselt sinise silmavärviga patsientidel ei ole sellist muutust täheldatud ja ühtlaselt halli, roheline või pruuni silmavärviga patsientidel on sellist muutust esinenud harva.

Silma värvuse muutumine on põhjustatud melaniinisalduse suurenemisest vikerkesta strooma melanotsüütides, mitte melanotsüütide arvu suurenemisest. Tavaliselt levib pruun värvus pupilli ümbrusest kontsentriselt vastava silma perifeeria suunas, kuid tugevamalt pruuniks võib muutuda ka kogu vikerkest või selle osad. Pärast ravi katkestamist ei ole pruuni pigmendi koguse edaspidist suurenemist vikerkestas täheldatud. Seniste kliiniliste uuringute andmetel ei ole see nähtus millegi sümptom ega seotud patoloogiliste muutustega.

Ravi ei ole mõjutanud pigmendilaike ega tähne vikerkestal. Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud pigmendi kogunemist trabekulaarsesse võrgustikku ega mujale eeskambrisse. Viieaastase kliinilise kogemuse põhjal 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 Vizilatani kasutamine katkestada.

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

Latanoprosti kasutamise kohta kae eemaldamise operatsiooni perioperatiivsel perioodil on andmeid vähe. Sellistel patsientidel peab Vizilatani kasutamisel olema ettevaatlik.

Vizilatani kasutamisel herpeetilise keratiidi anamneesiga patsientidel peab olema ettevaatlik ning selle kasutamist aktiivse *herpes simplex*'i keratiidi korral ja patsientidel, kellel on anamneesis spetsiifiliselt prostaglandiini analoogidega seotud retsidiveeruv herpeetiline keratiit, tuleb vältida.

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

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

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

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

Latanoprost võib järk-järgult muuta ripsmeid ja siidkarvu ravitud silmas ning seda ümbritsevates piirkondades; need muutused hõlmavad pikkust, paksust ja pigmentatsiooni tugevnemist, ripsmete või karvade arvu suurenemist ning ripsmete vales suunas kasvamist. Ripsmete muutused on pärast ravi lõpetamist pöörduvad.

Lapsed

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

Lastel vanuses 0... < 3 aastat, kellel peamiselt esineb esmane kaasasündinud glaukoom (*Primary Congenital Glaucoma*, PCG), jääb esmavaliku raviks operatsioon (nt trabekulotoomia/goniotoomia).

Pikaajaline ohutus lastel ei ole seni veel kindlaks tehtud.

Abiained

Vizilatani sisaldab makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat 40, mis võib põhjustada nahareaktsioone. See ravim sisaldab 0,19 mg fosfaate igas tilgas, mis vastab 6,79 mg/ml.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Lõplikud andmed koostoimete kohta puuduvad.

Kahe prostaglandiini analoogi samaaegsel silma manustamisel on teatatud silmasisese rõhu paradoksaalsest tõusust. 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

Latanoprosti ohutust kasutamisel raseduse ajal ei ole kindlaks tehtud. Sellel võib olla ohtlik farmakoloogiline toime rasedusele, lootele või vastündinule. Seetõttu ei tohi Vizilatani raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Latanoprost ja selle metaboliidid võivad erituda rinnapiima, seetõttu ei tohi rinnaga toitvad naised Vizilatani kasutada või tuleb imetamine lõpetada.

Fertiilsus

Latanoprostil ei ole loomkatsetes leitud mingeid toimeid isas- ega emasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vizilatani mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Nagu teistegi silmapreparaatide manustamine, võib silmatilkade tilgutamine põhjustada mööduvat nägemise ähmastumist. Patsiendid ei tohi juhtida autot ega käsitseda masinaid, kuni see on möödunud.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Enamik kõrvaltoimetest on seotud silmadega. Latanoprosti viieaastase kestusega avatud ohutusuuringus tekkis 33%-l patsientidest vikerkesta pigmentatsioon (vt lõik 4.4). Muud silmadega seotud kõrvaltoimed on tavaliselt mööduva iseloomuga ja ilmnevad vahetult pärast manustamist.

b. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on esinemissageduse järgi liigitatud 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 ($< 1/10\ 000$), 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 $< 1/10\ 000$
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>				Herpeetiline keratiit* [§]	
<i>Närvisüsteemi häired</i>			Peavalu*, pearinglus*		

<i>Silma kahjustused</i>	Vikerkesta hüperpigmentatsioon, kerge kuni mõõdukas konjunktivi hüperemia, silmaärritus (kõrvetustunne, kõvade terakeste, sügelemise, torkiv ja võõrkeha tunne silmas), ripsmete ja siidkarvade muutused silmalaul (ripsmete pikenemine, paksenemine, pigmenteerumine, arvu suurenemine)	Punktkeratiit (enamasti sümptomiteta), blefariit, silmavalu, valgustundlikkus, konjunktiviit*	Silmalau turse, silma kuivus, keratiit*, ähmastunud nägemine, makulaarne turse, sh tsüstoidne makulaarne turse*, uveit*	Iriit*, sarvkesta turse*, sarvkesta erosioon, periorbitaalne turse, trihhiaas*, distihhiaas, vikerkesta tsüst*§, paikne nahareaktsioon silmalaugudel, silmalaugude naha tumenemine, silma konjunktivi pseudopemfigoid*§	Periorbitaalsed ja silmalau muutused, mis põhjustavad silmalau vao sügavamaks muutumist
<i>Südamehäired</i>			Stenokardia, südamepekslemine*		Ebastabiilne stenokardia
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>			Astma*, düspnoe*	Astma ägenemine	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>			Lööve	Sügelus	
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>			Lihasevalu*, liigesevalu*		
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>			Valu rinnus*		

* Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed

§ Kõrvaltoimete sageduse hindamisel kasutati nn 3 reeglit.

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

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Teave puudub.

d. Lapsed

Kahes lühiajalises kliinilises uuringus (≤ 12 nädalat), mis hõlmas 93 (25 ja 68) last, oli ohutusprofiil sarnane täiskasvanute omaga ja uusi kõrvaltoimeid ei leitud. Lühiajalise kasutamise ohutusprofiilid laste erinevates alarühmades olid samuti sarnased (vt lõik 5.1). Võrreldes täiskasvanutega esineb lastel sagedamini järgmisi kõrvaltoimeid: nasofarügiit ja palavik.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Peale silmaärrituse ja sidekesta hüperemia ei ole Vizilatani üleannustamisel muid kõrvaltoimeid silmale teada.

Ravi

Kui Vizilatani kogemata alla neelatakse, võib osutada kasulikuks järgmine teave: üks pudel sisaldab 125 mikrogrammi latanoprosti. Üle 90% ravimist metaboliseeritakse esimesel maksapassažil. Tervetel vabatahtlikel intravenoosne infusioon 3 mikrogrammi/kg ei kutsunud sümptomeid esile, kuid annus 5,5...10 mikrogrammi/kg põhjustas iiveldust, kõhuvalu, pearinglust, nõrkust, kuumahooge ja higistamist. Latanoprosti intravenoosel infundeerimisel ahvidele annuses kuni 500 mikrogrammi/kg ei ole täheldatud tõsiseid kõrvaltoimeid kardiovaskulaarsüsteemile.

Latanoprosti intravenoosset manustamist ahvidele on seostatud mööduva bronhokonstriksiooniga. Keskmise raskusega bronhiaalastmaga patsientidel ei põhjustanud latanoprost aga bronhokonstriksiooni paikselt manustamisel silma annuses, mis ületas seitse korda Vizilatani terapeutilise annuse.

Vizilatani üleannustamisel on ravi sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

Uuringud katseloomadel ja inimestel näitavad, et ravimi peamine toimemehhanism on uveoskleraalse väljavoolu suurendamine, kuigi inimestel on täheldatud teatud määral ka väljavoolu hõlbustumist (väljavoolutakistuse vähenemist).

Farmakodünaamilised toimed

Olulistes uuringutes on tõestanud latanoprosti efektiivsust monoteerapiana. Tehtud on ka kliinilisi uuringuid ravimeid kombineerides. Need uuringud on näidanud latanoprosti ja beeta-adrenergiliste antagonistide (timoolool) kombinatsiooni toimet. Lühiajalised uuringud (1 või 2 nädalat) viitavad, et kombineerituna adrenergiliste agonistidega (dipivalüülepinefriiniga) ja suukaudselt manustatavate karboanhüdraasi inhibiitoritega (atsetasoolamiidiga) on latanoprosti toime aditiivne ning kombineerituna kolinergiliste retseptorite agonistidega (pilokarpiiniga) vähemalt osaliselt aditiivne.

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

Latanoprostil ei täheldatud toimeid või kliiniliselt olulisi toimed silmasisesele vereringele, kui seda kasutati ahvidel tehtud uuringutes terapeutilises annuses. Sellest hoolimata võib paikse manustamise korral tekkida kerge kuni mõõdukas konjunktivaalne või episkleraalne hüperemia.

Fluorestsiiangiograafilisel meetodil tehti kindlaks, et ekstrakapsulaarse läätse eemaldamise läbinud ahvide silmade pikaajaline ravi latanoprostiga ei mõjutanud võrkkesta veresooneid.

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

Latanoprostil ei ole kliiniliselt kasutatavates annustes leitud märkimisväärseid farmakoloogilisi toimeid südamele ja veresoonekonnale ega hingamiseldunditele.

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 $\mu\text{g/ml}$ latanoprosti üks kord ööpäevas või 0,5% timolooli (või alla 3-aastased valikuliselt 0,25%) kaks korda ööpäevas. Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli silma siserõhu (*intraocular pressure*, IOP) keskmine langus uuringu 12. nädalal võrreldes esialgsega. Keskmine IOP langus latanoprosti ja timolooli rühmades oli sarnane. Kõigis uuritud vanuserühmades (0 kuni < 3 aastat, 3 kuni < 12 aastat ja 12 kuni 18 aastat) oli keskmine IOP langus 12. nädalal latanoprosti rühmas samasugune kui timolooli rühmas. Efektiivsusandmed vanuserühmas 0... < 3 aastat põhinesid aga ainult 13-l latanoprosti saanud patsiendil ja olulisi efektiivsusandmeid ei leitud vanuserühmas 0... < 1 aastat neljal 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 latanoprosti ja timolooli rühmas samasugune. 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.

Tabel: IOP langus (mmHg) 12. nädalal ravirühma ja algdiagnoosi alusel				
	Latanoprost N = 53		Timolool N = 54	
Algne keskmine (SV)	27,3 (0,75)		27,8 (0,84)	
Muutus võrreldes algsega 12. nädalal [†] (SV)	-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 (SV)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Muutus võrreldes algsega 12. nädalal [†] (SV)	-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		

SV = standardviga

[†] Kohandatud hinnang kovariatsiooni (ANCOVA) mudeli analüüsi alusel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Eelravim imendub hästi läbi sarvkesta ja kogu toimeaine, mis silma vesivedelikku jõuab, hüdrolyüsitakse sarvkesta läbimisel.

Jaotumine

Uuringud inimestel näitavad, et maksimaalne kontsentratsioon vesivedelikus saabub ligikaudu kaks tundi pärast paikset manustamist. Latanoprosti paiksel manustamisel ahvidele jaotus see peamiselt silma eesmises segmendis, konjunktiividel ja silmalauagudel. Ainult tühine osa ravimist jõuab silma tagumisse segmenti.

Biotransformatsioon ja eritumine

Latanoprosti happeline vorm silmas praktiliselt ei metaboliseeru. Ravimi peamine metabolism toimub maksas. Plasma poolväärtusaeg inimesel on 17 minutit. Peamised metaboliidid, 1,2-dinor- ja 1,2,3,4-tetranormetaboliidid, ei ole loomkatsetes bioloogilist aktiivsust näidanud või on avaldunud ainult nõrk bioloogiline aktiivsus. Need väljutatakse peamiselt uriiniga.

Lapsed

Latanoprosthappe plasmakontsentratsioonide avatud farmakokineetiline uuring viidi läbi 22 täiskasvanul ja 25 lapsel (sünnist kuni < 18 aasta vanuseni), kellel esines silma hüpertensioon ja glaukoom. Kõiki vanuserühmi raviti 50 µg/ml latanoprostiga annuses üks tilk ööpäevas mõlemasse silma vähemalt 2 nädala jooksul. Latanoprosthappe süsteemne ekspositsioon oli ligikaudu 2 korda suurem 3 kuni < 12-aastastel ja 6 korda suurem < 3-aastastel lastel võrreldes täiskasvanutega, kuid säilis süsteemsete kõrvaltoimete lai ohutusvahemik (vt lõik 4.9). Mediaanne aeg plasma maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseks oli kõigis vanuserühmades 5 minutit pärast manustamist. Keskmise plasma eritumise 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- ja 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 silmale täheldatud annuses kuni 100 mikrogrammi silma ööpäevas (terapeutiline annus on ligikaudu 1,5 mikrogrammi silma ööpäevas). Samas on loomkatsetes näidatud, et latanoprost suurendab ahvidel vikerkesta pigmenteerumist.

Pigmenteerumise suurenemise mehhanismiks peetakse melaniini sünteesi suurenemist 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 silmalaua suurenenud lõhenemist. See toime on pöörduv ja esineb annustes, mis ületavad terapeutilise annuse. Seda toimet inimestel ei ole täheldatud.

Latanoprostiga läbi viidud pöördmutatsiooni testid bakteritel, geenimutatsioonid hiire lümfoomis ja hiire mikrotoomade testid andsid negatiivseid tulemusi. *In vitro* inimese lümfootsüütides täheldati

kromosoomide aberratsioonide. Samasuguseid toimeid täheldati prostaglandiiniga F_{2α}, mis on looduslikult esinev prostaglandiin, ja see näitab, et tegemist on ravimrühma 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 loomkatsetes leitud mingeid toimeid isas- ega emasloomade fertiilsusele. Embrüotoksilisuse uuringus rottidel ei täheldatud latanoprostil intravenoossel manustamisel (annustes 5, 50 ja 250 mikrogrammi/kg ööpäevas) embrüotoksilist toimet. 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

Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat 40
Naatriumkloriid
Dinaatriumedetaat
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Veevaba dinaatriumfosfaat
Soolhape või/ja naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

In vitro uuringud on näidanud, et latanoprosti segamisel tiomersaali sisaldavate silmatilkadega esineb sadenemist. Kui selliseid ravimeid manustatakse koos, peab silmatilkade manustamiste vahe olema vähemalt 5 minutit.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast esmast avamist: 4 nädalat. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu


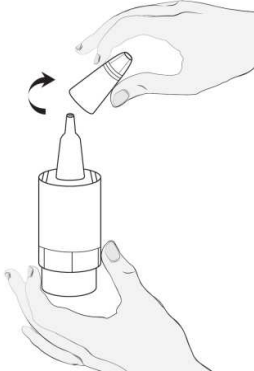
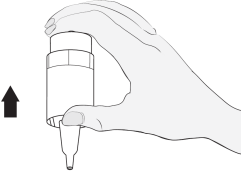

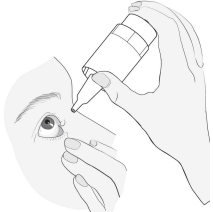
Vizilatani turustatakse pappkarbis, milles on pumbaga (PP, HDPE, LDPE) ning oranži värvi survesilindri ja korgiga (HDPE) valget värvi 5 ml mitmeannuseline konteiner (HDPE), mis sisaldab 2,5 ml (vastab ligikaudu 80 lahusetilgale) selget, värvitut lahust.

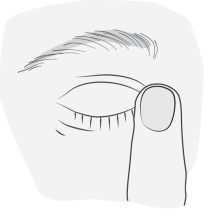
Pakendi suurused: 1, 3 või 4 pudelit, igas 2,5 ml lahust.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutusjuhend

 <p>1a</p>  <p>1b</p>	<ul style="list-style-type: none">• Võtke pappkarbist pudel (joonis 1a) ning kirjutage avamise kuupäev pappkarbile ja pudelile selleks ette nähtud kohta.• Võtke ravimipudel ja peegel.• Peske käed.• Eemaldage kork (joonis 1b).
 <p>2</p>	<ul style="list-style-type: none">• Hoidke pudelit põhjaga ülespidi nii, et toetate põidlagalt poolt, ja ülejäänud sõrmed on pudeli põhjal. Enne esmakordset kasutamist pumbake pudelit korduvalt 15 korda (joonis 2). Tilkade võimalik valkjast välimus ei tohiks muret tekitada.
 <p>3</p>	<ul style="list-style-type: none">• Kallutage enda või oma lapse pea taha. Tõmmake silmalaug puhta sõrmega alla, nii et silmalau ja silmapinna vahele moodustub tasku. Tilk peab langema sinna (joonis 3).• Viige pudeli tilguti ots silmale lähemale. Vajaduse korral kasutage peegli abi.
 <p>4</p>	<ul style="list-style-type: none">• Ärge puudutage tilgutiga silma ega silmalaugu, silmaümbrust ega mingeid muid pindasid. Nii võib tilkadesse sattuda nakkus.• Vajutage õrnalt pudeli põhjale, et pudelist väljuks üks tilk ravimit korraga (joonis 4).• Kui tilk läheb silmast mööda, proovige uuesti.

 <p>5</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pärast ravimi kasutamist suruge sõrm 1 minutiks nina kõrvale silmanurgale (joonis 5). See takistab ravimi sattumist mujale organismi.
	<ul style="list-style-type: none"> Kui kasutate tilku mõlemas silmas, korrake samu punkte teise silmaga. Kohe pärast kasutamist sulgege pudel kindlalt korkiga. Kasutage korraga ainult ühte ravimipudelit. Ärge avage korki enne, kui teil on vaja pudelit kasutada. Infektsioonide vältimiseks tuleb pudel esmasest avamisest arvates 4 nädala möödudes ära visata ja võtta kasutusele uus pudel.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

1008420

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.06.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

veebruar 2022