

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Roclanda 50 mikrogrammaa/ml + 200 mikrogrammaa/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 50 mikrogrammaa latanoprostia ja 200 mikrogrammaa netarsudiilia (mesylaattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml liuosta sisältää 200 mikrogrammaa bentsalkoniumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Kirkas, väritön liuos, pH 5 (suunnilleen).

Osmolaliteetti: 280 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Roclanda on tarkoitettu kohonneen silmänpaineen alentamiseen primaarista avokulmaglaukoomaa tai okulaarista hypertensiota sairastaville aikuispotilaille, joilla prostaglandiini- tai netarsudiilimonoterapia ei alenna kohonnutta silmänpainetta riittävästi.

4.2 Annostus ja antotapa

Roclanda-hoidon saa aloittaa vain silmälääkäri tai silmätauteihin erikoistunut terveydenhuollon ammattilainen.

Annostus

Käyttö aikuisille, myös iäkkäille

Suosittelun annos on yksi tippa hoidettavaan silmään / hoidettaviin silmiin kerran vuorokaudessa iltaisin. Potilaan ei pidä tiputtaa yhtä tippaa enempää hoidettavaan silmään / hoidettaviin silmiin päivässä.

Jos yksi annos jää väliin, hoitoa on jatkettava seuraavalla annoksella illalla.

Pediatriset potilaat

Roclanda-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Silmän pinnalle.

Tiedot latanoprosti + netarsudiili -yhdistelmään liittyvistä mahdollisista yhteisvaikutuksista on annettu kohdassa 4.5. Jos latanoprosti + netarsudiilia käytetään samanaikaisesti muiden paikallisesti käytettävien silmälääkevalmisteiden kanssa, lääkevalmisteiden annon välillä on oltava vähintään viisi minuuttia. Netarsudiilin vasodilatoivien ominaisuuksien takia muut silmätipat on annettava ennen latanoprosti + netarsudiilia. Silmävoiteet annostellaan viimeiseksi.

Piilolinssit on otettava pois silmistä ennen latanoprosti + netarsudiilin tiputusta, ja ne voidaan laittaa takaisin 15 minuutin kuluttua annostelusta (ks. kohta 4.4).

Kuten kaikkia silmätippoja käytettäessä, mahdollisen systeemisen imeytymisen vähentämiseksi on suositeltavaa painaa kyynelpussia mediaalisessa silmäkulmassa (kyynelkanavan sulkeminen) yhden minuutin ajan. Tämä tehdään välittömästi kunkin tipan tiputuksen jälkeen.

Silmätippapullon kärjen koskettamista silmään, ympäröiviin rakenteisiin, sormiin tai muihin pintoihin on vältettävä liuoksen kontaminoitumisen välttämiseksi. Kontaminoituneen liuoksen käyttö saattaa aiheuttaa vakavan silmävaurion ja sen seurauksena näönmenetyksen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Värikalvon pigmentoituminen

Latanoprosti saattaa vähitellen muuttaa silmien väriä lisäämällä ruskean pigmentin määrää värikalvossa. Potilaille on ennen hoidon aloittamista kerrottava, että pysyvä silmien värin muutos on mahdollinen. Toispuoleinen hoito voi aiheuttaa pysyvän silmien erivärisyyden.

Lisääntyneellä värikalvon pigmentaatiolla ei ole osoitettu olevan negatiivisia kliinisiä jälkiseurauksia, ja hoitoa latanoprostia sisältävillä lääkevalmisteilla voidaan jatkaa, jos pigmentoitumista ilmenee. Potilaita on kuitenkin seurattava säännöllisesti, ja jos kliininen tilanne niin edellyttää, hoito latanoprostia sisältävillä lääkevalmisteilla voidaan lopettaa.

Herpeskeratiitti

Latanoprostia sisältäviä lääkevalmisteita on käytettävä varoen potilaille, joilla on aiemmin ollut herpeskeratiitti, ja niitä ei pidä käyttää potilaille, joilla on aktiivinen herpeskeratiitti tai joilla on ollut prostaglandiini-analogeihin liittyviä toistuvia herpeskeratiitteja.

Makulaturvotuksen riski

Latanoprostia sisältäviin lääkevalmisteisiin liittyvää makulaturvotusta on raportoitu pääasiassa afakiapotilailta, pseudoafakiapotilailta, joilla on mykiönkotelon takaosan repeämä tai silmän etukammion tekomykiö, ja potilailta, joilla on rakkulaisen makulaturvotuksen tunnettuja riskitekijöitä (kuten diabeettinen retinopatia tai verkkokalvon laskimotukos). Latanoprostia sisältäviä lääkevalmisteita on käytettävä varoen afakiapotilaille, pseudoafakiapotilaille, joilla on mykiönkotelon takaosan repeämä tai silmän etukammion tekomykiö, ja potilaille, joilla on rakkulaisen makulaturvotuksen tunnettuja riskitekijöitä.

Värikalvotulehduksen / suonikalvoston tulehduksen riski

Latanoprostia sisältäviä lääkevalmisteita voidaan käyttää varoen potilaille, joilla on tunnettuja värikalvotulehdukselle / suonikalvoston tulehdukselle altistavia riskitekijöitä.

Astman pahentuminen

Latanoprostin käytöstä astmaa sairastaville potilaille on niukasti tietoa, mutta markkinoille tulon jälkeen on raportoitu muutamia tapauksia, joissa potilaan astma on pahentunut ja/tai potilaalla on esiintynyt hengenahdistusta. Astmapotilaita on siksi hoidettava varoen, kunnes yhdistelmästä on saatu riittävästi kokemusta.

Periorbitaalinen ihon värjäytyminen

Periorbitaalista ihon värjäytymistä on havaittu latanoprostia sisältävien lääkevalmisteiden käytön aikana. Suurin osa raporteista on koskenut japanilaisia potilaita. Tähänastisen kokemuksen perusteella periorbitaalinen ihon värjäytyminen ei ole pysyvää, ja joissain tapauksissa se on hävinnyt latanoprostihoitoa jatkettaessa.

Silmäripsien muutokset

Hoito latanoprostia sisältävillä lääkevalmisteilla saattaa vähitellen aiheuttaa muutoksia silmäripsissä sekä hoidettavan silmän ja sitä ympäröivän alueen velluskarvoituksessa. Muutoksiin kuuluvat ripsien tai vellusten pituuden, paksuuden, pigmentaation ja määrän lisääntyminen sekä silmäripsien kasvusuunnan muuttuminen. Silmäripsien muutokset korjautuvat, kun hoito lopetetaan.

Bentsalkoniumkloridisisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsalkoniumkloridia.

Bentsalkoniumkloridin on raportoitu aiheuttavan silmä-ärsytystä ja kuivasilmäisyyden oireita, ja se saattaa vaikuttaa kyynelkalvoon ja sarveiskalvon pintaan. Sen tiedetään värjäävän pehmeitä piilolinsssejä. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä sitä kuivasilmäisille potilaille ja potilaille, joilla sarveiskalvo on vaurioitunut.

Pitkäaikaisessa käytössä potilaita pitää seurata.

Roclanda-valmisteen tehoa yli 12 kuukauden käytössä ei ole tutkittu

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, että saostumista voi esiintyä, kun tiomersaalia sekoitetaan latanoprosti + netarsudiilin kanssa. Muut silmätipat on annettava vähintään 5 minuuttia erillään (ks. kohta 4.2).

In vitro -tutkimusten mukaan netarsudiili saattaa estää CYP450-isoentsyymejä sarveiskalvossa. Kliinistä näyttöä paikallisista farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista ei kuitenkaan ole tähän mennessä havaittu.

Paradoksaalista silmänpaineen kohoamista on raportoitu kahden prostaglandiiniin analogin samanaikaisen silmään annon jälkeen. Siksi kahden tai useamman prostaglandiinin, prostaglandiiniin analogin tai prostaglandiini johdannaisen käyttöä ei suositella.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja latanoprosti + netarsudiilin käytöstä raskaana oleville naisille.

Raskauden aikaisia vaikutuksia ei ole odotettavissa, sillä netarsudiilin systeeminen altistus on merkityksetöntä (ks. kohta 5.2). Eläinkokeissa, joissa netarsudiilia on annettu laskimoon, ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia kliinisesti merkittävillä altistuksilla (ks. kohta 5.3).

Latanoprostilla on mahdollisesti haitallisia farmakologisia vaikutuksia raskauden aikana ja/tai sikiölle/vastasyntyneelle (ks. kohta 5.3).

Siksi latanoprosti + netarsudiilia ei pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö netarsudiili/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vaikka ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä netarsudiilin systeeminen altistuksen rintaruokkivalle naiselle odotetaan olevan merkityksetön, ei kuitenkaan merkittäviä kliinisiä tietoja ole saatavilla (ks. kohta 5.2). Latanoprosti ja sen metaboliitit saattavat erittyä ihmisen rintamaitoon. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Roclanda-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoa netarsudiilin vaikutuksista miesten tai naisten hedelmällisyyteen. Ei kuitenkaan ole odotettavissa vaikutuksia, sillä netarsudiilin systeeminen altistus on merkityksetön (ks. kohta 5.2). Eläinkokeissa latanoprostin ei ole havaittu vaikuttavan urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Roclanda-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Jos näkö hämärtyy tilapäisesti tippoja silmään tiputettaessa, potilaan on odotettava näön kirkastumista, ennen kuin hän ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin havaittu silmän haittavaikutus on sidekalvon verekyys, jota raportoitiin 46 %:lla potilaista. Muita raportoituja silmän haittavaikutuksia ovat tiputuspaikan kipu (14 %), pyörresarveiskalvo (12 %) ja silmän kutina (7 %). Suurin osa kliinisissä tutkimuksissa raportoiduista haittavaikutuksista Roclanda-valmistetta käytettäessä olivat silmässä ja vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Kliinisten tutkimusten perusteella sidekalvon verekyys, jota raportoitiin noin 46 %:lla potilaista, johti tutkimuksen keskeyttämiseen 4,9 %:lla potilaista.

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu latanoprosti + netarsudiililla, kerran vuorokaudessa annettuna, sekä latanoprosti- ja netarsudiilikomponenttien kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Haittavaikutukset on esitetty MedDRA-elinjärjestelmäluokittain. Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on luokiteltu seuraavien esiintyvyyssluokkien mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

| Elinjärjestelmäluokka | Esiintyvyys | Haittavaikutukset |
|------------------------------|--------------------|-------------------------------|
| Infektiot | Harvinainen | herpeskeratiitti ² |
| Immuunijärjestelmä | Melko harvinainen | yliherkkyys |

| Elinjärjestelmäluokka | Esiintyvyys | Haittavaikutukset |
|------------------------------|--------------------|--|
| Hermosto | Melko harvinainen | päänsärky, tahattomat lihassupistukset, huimaus, näkökenttäpuutokset ³ |
| Silmät | Hyvin yleinen | sidekalvon verekkyyys ¹ , pyörresarveiskalvo ¹ , tiputuspaikan kipu värikalvon hyperpigmentaatio ² , silmäripsien ja silmäluomen velluskarvoituksen muutokset (silmäripsien pituuden, paksuuden, pigmentaation ja määrän lisääntyminen) ² |
| | Yleinen | sidekalvon verenvuoto, näön hämärtyminen, kyynelvuodon lisääntyminen, silmäluomen punoitus, silmän kutina, silmän ärsytys, huonontunut näöntarkkuus, silmäluomen turvotus, pistemäinen sarveiskalvotulehdus, sarveiskalvosairaus, sidekalvon turvotus, allerginen sidekalvotulehdus, silmäkipu, kuivasilmäisyys, vierasesineen tunne silmässä, silmäluomen reunan karstoittuminen, silmäluomitulehdus, tiputuspaikan punoitus, epämiellyttävä tunne tiputuspaikassa, sarveiskalvon värjäymä vitaalivärjäyksessä |
| | Melko harvinainen | silmäluomien kutina, sidekalvosairaus, sarveiskalvon samentuma, silmän rähmiminen, sarveiskalvon saostumat, sidekalvotulehdus, hankinnainen kyynelteiden ahtauma, silmätulehdus, silmän parestesia, sidekalvon follikkelit, silmän turvotus, Meibomin rauhasen toimintahäiriö, sarveiskalvon pigmentaatio, kaksoiskuvat, ei-infektioosi sidekalvotulehdus, poikkeava tunne silmässä, sarveiskalvotulehdus, taittovirhe, etukammion valotie, sidekalvon ärsytys, kohonnut silmänpaine, silmäluomen ihottuma, silmäluomien ihon kuivuus, silmäripsien kasvu, kyynelerityksen häiriö, värikalvotulehdus, näkökyvyn heikkeneminen, sarveiskalvodystrofia, tiputuspaikan kuivuus, |

| Elinjärjestelmäluokka | Esiintyvyys | Haittavaikutukset |
|--|--------------------|--|
| | | tiputuspaikan kutina, tiputuspaikan reaktio, laitteeseen liittyvä silmäkomplikaatio, väsymys tiputuspaikan parestesia, makulaturvotus mukaan lukien rakkulainen makulaturvotus ² , suonikalvoston tulehdus ² ocular hyperaemia diabeettinen retinopatia ³ , silmiäallergia ³ epämiellyttävä tunne silmässä, silmluomisairaus ³ , luomenreunan uloskääntymä ³ , linssin samentuma ³ , silmiä väsyminen ³ , episkleeran verekkyy ³ , valorenkaiden näkeminen ³ , etukammiotulehdus ³ , sokeus ³ , sidekalvolaskos, silmluomien ekseema ³ , glaukooma ³ , värikanvon kiinnikkeet ³ , värikanvon pullistuma ³ , okulaarinen hypertensio ³ , tiputuspaikan ärsytys ³ , lasittuneet silmät ³ , instillation site oedema ³ , sidekanvon värjäymä ³ , näköhermonpään cup/disc-suhteen suureneminen ³ , madaroosi ³ , silmluomen pigmentaatio, silmsairaus, verkkokanvon verenvuoto, valonarkuus |
| | Harvinainen | sarveiskanvon turvotus ² , sarveiskanvon eroosio ² , periorbitaalinen turvotus ² , trikiaasi ² , distikiaasi ² , värikanvon kysta ² , silmluomien paikallinen ihoreaktio ² , silmluomien ihon tummuminen ² , sidekanvon pseudopemfigoidi ² |
| | Hyvin harvinaiset: | periorbitaalisista ja silmluomien muutoksista johtuva luomivaon syventyminen ² |
| Sydän | Melko harvinainen | angina pectoris ² , sydämentykytys ² |
| | Hyvin harvinaiset: | epävakaata angina pectoris ² |
| Ruuansulatuselimistöt | Melko harvinainen | pahoinvointi, oksentelu |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Melko harvinainen | nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus, epämukava tunne nenässä ³ , nenäkipu ³ astma ² , hengenahdistus ² |

| Elinjärjestelmäluokka | Esiintyvyys | Haittavaikutukset |
|---|-------------------|--|
| | Harvinainen | astman pahentuminen ² |
| Iho ja ihonalainen kudus | Yleinen | kosketusihottuma |
| | Melko harvinainen | jäkälöityminen, kuiva iho, punoitus, ihosairaus, allerginen ihottuma ³ petekiat, ihottuma |
| | Harvinainen | kutina ² |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Melko harvinainen | leukakipu, lihaskipu ² , nivelkipu ² , polykondriitti ³ , lihasheikkous, Sjögrenin oireyhtymä |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Melko harvinainen | rintakipu ² |
| Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot | Melko harvinainen | ekskoriaatio ³ |

¹ Ks. lisätietoja kohdasta *Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*.

² Latanoprostimonoterapiassa havaittu haittavaikutus.

³ Netarsudiilimonoterapiassa havaittu haittavaikutus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sidekalvon verekkyyys

Sidekalvon verekkyyys oli yleisin kliinisissä tutkimuksissa raportoitu latanoprosti + netarsudiili -hoitoon liittyvä haittavaikutus. Sen katsotaan liittyvän Rho-kinaasin estäjien lääkevalmisteluokan vasodilaatiovaikutukseen. Sidekalvon verekkyyys oli tyypillisesti vaikeusasteeltaan lievää ja satunnaista. Suhteellisen pieni joukko tutkittavia, joilla esiintyi keskivaikeaa tai vaikeaa verekkyyttä, keskeytti kuitenkin tutkimuksen tämän haittavaikutuksen takia (5,0 % tutkittavista faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa).

Pyörresarveiskalvo

Pyörresarveiskalvo ilmeni noin 13 %:lla potilaista kontrolloiduissa faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa. Latanoprosti + netarsudiili -hoitoa saaneilla potilailla havaittu pyörresarveiskalvo todettiin ensimmäisen kerran 4 viikon päivittäisen annon jälkeen. Tämä haittavaikutus ei aiheuttanut ilmeisiä näön toiminnallisia muutoksia potilailla. Suurin osa pyörresarveiskalvotapauksista hävisi hoidon lopettamisen jälkeen. Pyörresarveiskalvon esiintyvyys oli suurempaa tietyissä alaryhmissä: iäkkäillä (≥ 65-vuotiailla) verrattuna ei-ikäkkäisiin (18,8 % vs. 11,5 %), miehillä verrattuna naisiin (18,8 % vs. 13,0 %) ja valkoihoisilla verrattuna muihin rotuihin (21,7 % vs. 2,5 %).

Värikalvon pigmentoituminen

Roclanda sisältää latanoprostia, joka on prostaglandiini F2α -analogi. Suurin osa latanoprostiin liittyvistä haittavaikutuksista kohdistuvat silmiin. Latanoprostilla tehdyssä 5 vuoden pituisessa turvallisuustutkimuksessa 33 %:lla potilaista ilmeni värikalvon pigmentoitumista (ks. kohta 4.4).

Silmien värin muuttumista on havaittu etupäässä potilailla, joilla on moniväriset eli sinisenruskeat, harmaanruskeat, kellanruskeat tai vihreänruskeat värikalvot. Latanoprostilla tehdyissä tutkimuksissa muutos alkoi ilmetä yleensä ensimmäisten 8 hoitokuukauden kuluessa, ja vain harvoin toisena tai kolmantena hoitovuonna. Sitä ei ole havaittu neljännen hoitovuoden jälkeen. Värikalvon pigmentoituminen hidastuu ajan myötä ja pysyy stabiilina 5 vuoden ajan. Pigmentaation lisääntymisen vaikutusta ei ole arvioitu yli 5 vuoden ajanjaksolla. Värikalvon värimuutos on useimmissa tapauksissa lievä ja jää usein havaitsematta kliinisissä puitteissa. Potilailla, joilla on moniväriset silmät, haittavaikutuksen ilmaantuvuus on 7–85 %. Ilmaantuvuus on suurin potilailla, joiden värikalvo on kellanruskea. Potilailla, joiden silmien väri on tasaisen sininen, ei ole havaittu muutoksia, ja potilailla, joiden silmät ovat tasaisen harmaat, vihreät tai ruskeat, niitä esiintyy vain harvoin.

Värimuutos johtuu värikalvon strooman melanosyyttien melaniinipitoisuuden suurenemisesta, ei melanosyyttien määrän lisääntymisestä. Mustuaista ympäröivä ruskea pigmentti leviää tavallisesti samankeskisesti ulospäin, mutta värikalvo voi myös muuttua rusehtavammaksi kokonaan tai osittain. Värikalvon ruskean pigmentin ei ole havaittu lisääntyvän enempää hoidon päätyttyä. Kliinisissä tutkimuksissa tähän ilmiöön ei ole toistaiseksi todettu liittyvän oireita eikä patologisia muutoksia.

Hoito ei ole vaikuttanut värikalvon neevuksiin eikä pisamiin. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu pigmentin kertymistä trabekkelivyöhykkeelle eikä muualle etukammioon.

Muut erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Pyörresarveiskalvoa lukuun ottamatta (ks. edellä) latanoprosti + netarsudiilin turvallisuusprofiilissa ei ole havaittu eroja < 65-vuotiaiden tutkittavien ja ≥ 65-vuotiaiden tutkittavien välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Systeemisen altistuksen latanoprosti + netarsudiilin netarsudiilikomponentille on osoitettu olevan merkityksetöntä paikallisen silmään annon jälkeen.

Latanoprostin yliannostuksen yhteydessä ei ole havaittu muita silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia kuin silmien ärsytystä ja sidekalvon verekkyyttä.

Jos latanoprostia niellään vahingossa, seuraavista tiedoista saattaa olla hyötyä: yksi pullo sisältää 125 mikrogrammaa latanoprostia. Yli 90 % lääkeaineesta metaboloituu maksassa ensikierron aikana. Terveillä tutkittavilla 3 mikrog/kg:n infuusio laskimoon ei aiheuttanut oireita, mutta 5,5–10 mikrog/kg:n annos aiheutti pahoinvointia, vatsakipua, huimausta, väsymystä, kuumia aaltoja ja hikoilua. Apinoilla enintään 500 mikrog/kg:n latanoprostiannosten infuusio laskimoon ei aiheuttanut vakavia verenkiertoelimiin kohdistuvia haittoja.

Apinoilla latanoprostin laskimonsisäiseen antoon on liittynyt ohimenevää keuhkoputkien supistumista. Keski-ikäisiä astmaa sairastavilla potilailla latanoprostin paikallinen anto silmään kliinistä latanoprostiannosta seitsemän kertaa suurempana annoksena ei kuitenkaan aiheuttanut keuhkoputkien supistumista.

Latanoprosti + netarsudiilin paikallisen yliannostuksen tapauksessa silmä(t) voidaan huuhdella vesijohtovedellä. Yliannostuksen hoito käsittää elintoimintoja tukevan ja oireenmukaisen hoidon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmätautien lääkkeet, glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, ATC-koodi: S01EE51

Vaikutusmekanismi

Roclanda sisältää kahta vaikuttavaa ainetta: latanoprostia ja netarsudiilia. Nämä kaksi komponenttia alentavat silmänpainetta lisäämällä kammionesteen ulosvirtausta. Vaikka sekä latanoprosti että netarsudiili alentavat silmänpainetta lisäämällä kammionesteen ulosvirtausta, niiden vaikutusmekanismit ovat erilaisia.

Eläimillä ja ihmisillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että Rho-kinaasin estäjä netarsudiilin pääasiallinen vaikutusmekanismi on ulosvirtauksen lisääntyminen trabekkelisolujen kautta. Nämä tutkimukset viittaavat myös siihen, että netarsudiili alentaa silmänpainetta alentamalla episkleeran laskimopainetta.

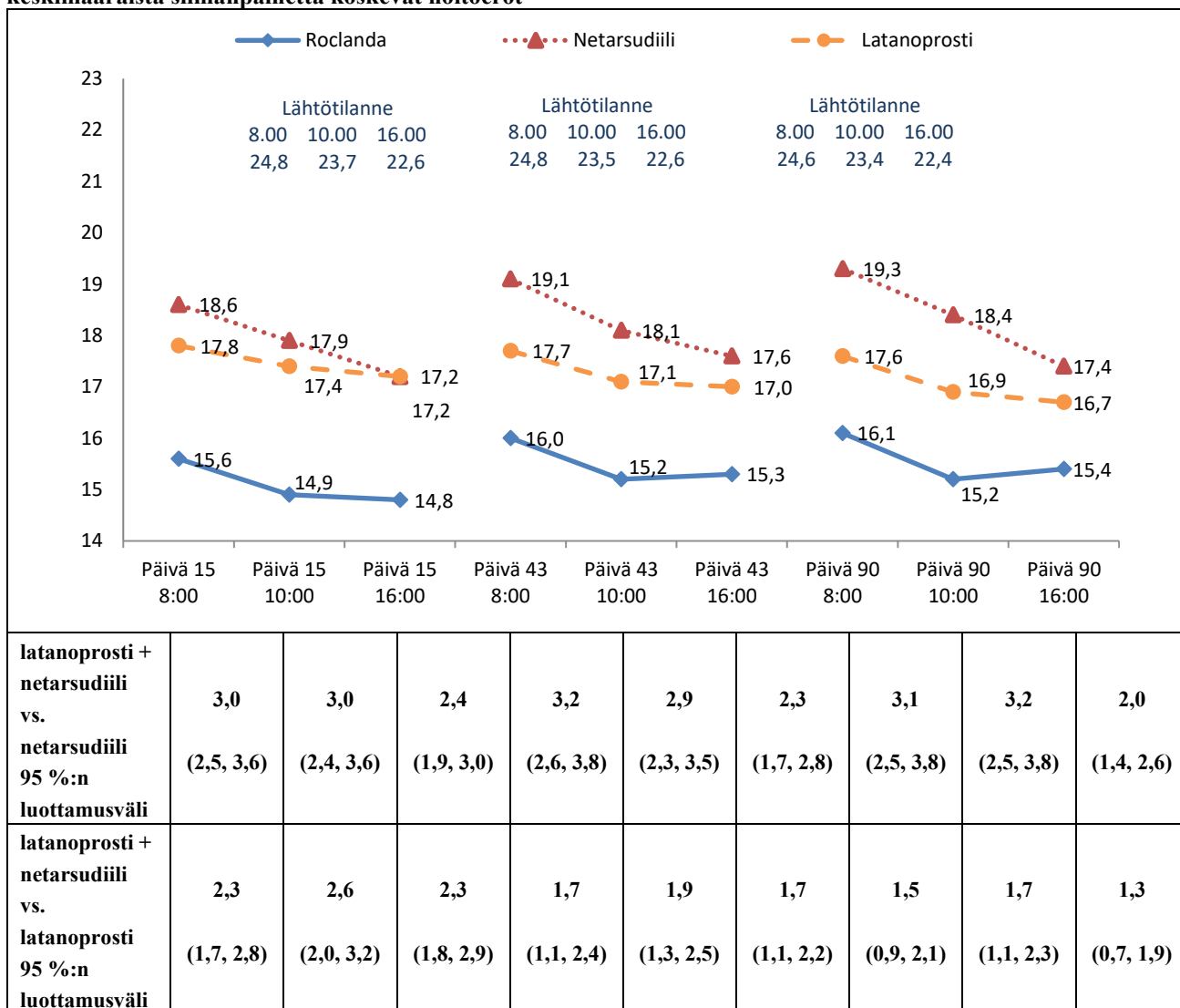
Eläimillä ja ihmisillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että prostaglandiini F_{2α}-analogi latanoprostin pääasiallinen vaikutusmekanismi on uveoskleraalisen ulosvirtauksen lisääntyminen, vaikkakin ulosvirtauksen on ihmisillä raportoitu jossain määrin helpottuvan (ulosvirtausvastuksen pienenentymisen vuoksi).

Kliininen teho ja turvallisuus

Roclanda-valmistetta arvioitiin kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa faasin 3 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 1 686 avokulmaglaukoomaa ja okulaarista hypertensiota sairastavaa potilasta. Tutkimuksiin 301 ja 302 otettiin tutkittavia, joiden silmänpaine oli < 36 mmHg, ja niissä verrattiin kerran vuorokaudessa annetun latanoprosti + netarsudiilin ja kerran vuorokaudessa annettujen netarsudiili 0,02 %- ja latanoprosti 0,005 % -monoterapioiden silmänpainetta alentavia vaikutuksia. Hoidon kesto oli 12 kuukautta tutkimuksessa 301 ja 3 kuukautta tutkimuksessa 302. Tutkittavien mediaani-ikä oli 66 vuotta (vaihteluväli 18–99 vuotta). Tutkimuksessa 303 arvioitiin latanoprosti + netarsudiilin tehoa silmänpaineen alentamisessa verrattuna Ganfort[®]-valmisteseen (bimatoprosti 0,03 % / timololi 0,5 %). Hoito kesti 6 kuukautta.

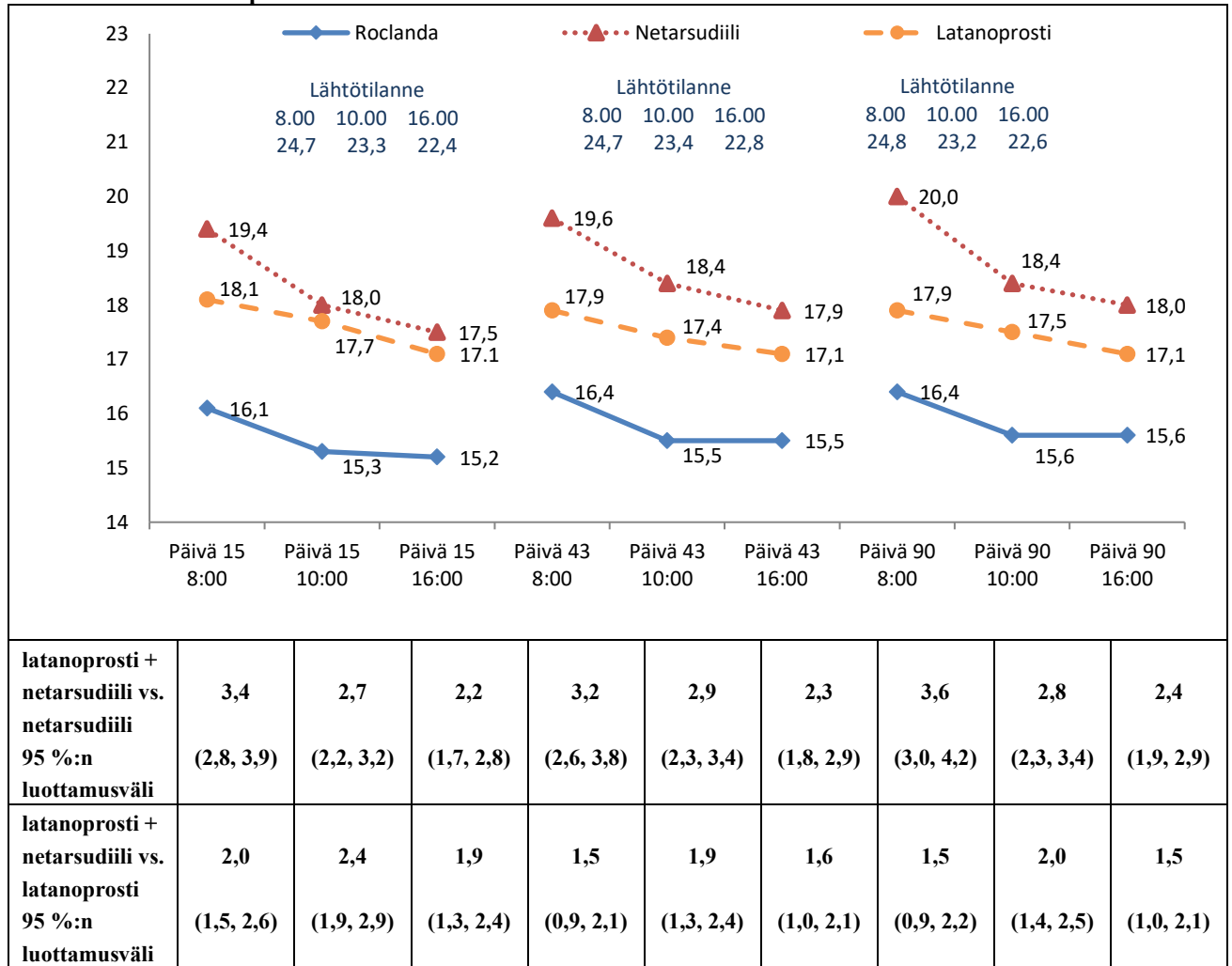
Tutkimusten 301 ja 302 tarkoitus oli osoittaa latanoprosti + netarsudiilin paremmuus kerran vuorokaudessa iltaisin annettuna suhteessa kerran vuorokaudessa annettaviin netarsudiili 0,02 %- ja latanoprosti 0,005 % -komponentteihin. Tehon ensisijainen mittari oli silmänpaineen pienimmän neliösumman (LS) keskiarvo kunakin yhdeksänä mittausajankohtana, jotka olivat klo 8.00, 10.00 ja 16.00 päivinä 15, 43 ja 90. Latanoprosti + netarsudiilin keskimääräinen silmänpainetta alentava vaikutus oli 1–3 mmHg suurempi kuin netarsudiili 0,02 %- tai latanoprosti 0,005 % -monoterapiassa koko 3 kuukauden hoitojakson ajan (kuvat 1 ja 2). Tutkimuksessa 301 latanoprosti + netarsudiilin silmänpainetta alentava vaikutus säilyi ja oli tilastollisesti parempi koko 12 kuukauden hoitojakson ajan. Erot silmänpaineen LS-keskiarvossa olivat kaikissa tapauksissa kliinisesti merkittäviä ja tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,0001$) kuukauden 3 loppuun saakka. Faasin 3 tutkimuksiin otetuista tutkittavista silmänpaine oli ≥ 27 mmHg noin 30 %:lla (132 tutkittavalla latanoprosti + netarsudiili -hoitoryhmissä, 136 tutkittavalla latanoprostiryhmissä ja 143 tutkittavalla netarsudiiliryhmissä). Näillä tutkittavilla latanoprosti + netarsudiilin silmänpainetta alentava teho oli kaikkina ajankohtina tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin kummankin komponenttinsa. Tutkimusten yhteistuloksissa yhdistelmävalmiste alensi silmänpainetta 1,7–3,7 mmHg enemmän kuin pelkkä latanoprosti ja 3,4–5,9 mmHg enemmän kuin pelkkä netarsudiili.

Kuva 1: Tutkimuksen 301 keskimääräinen hoitoryhmän mukainen silmänpaine (mmHg) sekä keskimääräistä silmänpainetta koskevat hoitoerot



Silmänpaineen LS-keskiarvo kunakin lähtötilanteen jälkeisenä ajankohtana perustui lähtötilanteen silmänpaineen mukaan korjattuun kovarianssianalyysiin, ja se käsitti kaikkien satunnaistettujen tutkittavien (238 latanoprosti + netarsudiili -ryhmässä, 244 netarsudiiliryhmässä ja 236 latanoprostiryhmässä) havaitut tiedot.

Kuva 2: Tutkimuksen 302 keskimääräinen hoitoryhmän mukainen silmänpaine (mmHg) sekä keskimääräistä silmänpainetta koskevat hoitoerot



Silmänpaineen LS-keskiarvo kunakin lähtötilanteen jälkeisenä ajankohtana perustui lähtötilanteen silmänpaineen mukaan korjattuun kovarianssianalysiin, ja se käsitti kaikkien satunnaistettujen tutkittavien (245 latanoprosti + netarsudiili -ryhmässä, 255 netarsudiiliryhmässä ja 250 latanoprostiryhmässä) havaitut tiedot.

Faasin 3 tutkimuksissa latanoprosti + netarsudiili -hoitoryhmissä mukana olleista noin 67 % oli valkoihoisia ja 30 % mustaihoisia tai afroamerikkalaisia. Yli puolet oli iältään ≥ 65 -vuotiaita. Pyörresarveiskalvon ilmaantuvuutta lukuun ottamatta (ks. kohta 4.8) turvallisuusprofiilissa ei havaittu muita eroja rotujen ja ikäryhmien välillä.

Tutkimuksissa 301 ja 302 loppuun asti olleiden tutkittavien osuus oli pienempi latanoprosti + netarsudiili- ja netarsudiilihoitoryhmissä kuin latanoprostiryhmässä. Haittavaikutuksista johtuva keskeyttämisprosentti tutkimusten yhteistuloksissa kuukauden 3 kohdalla oli 8,7 % latanoprosti + netarsudiili -hoitoryhmissä vs. 7,6 % netarsudiiliryhmissä ja 1,0 % latanoprostiryhmissä. Haittavaikutuksista johtuva keskeyttämisprosentti tutkimuksessa 301 kuukauden 12 kohdalla oli 19,7 % latanoprosti + netarsudiili -hoitoryhmässä, 21,7 % netarsudiiliryhmässä ja 1,7 % latanoprostiryhmässä. Suurin osa keskeytyksistä liittyi silmätapahtumiin. Useimmin raportoitu keskeyttämiseen liittynyt haittatapahtuma latanoprosti + netarsudiili -ryhmässä oli sidekalvon verekyys (7,6 % kuukauden 12 kohdalla). Useimmat latanoprosti + netarsudiili -ryhmässä raportoidut silmiin kohdistuneet haittatapahtumat olivat vaikeusasteeltaan lieviä.

Tutkimus 303 oli prospektiivinen, kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, aktiivikontrolloitu ja rinnakkaisryhmiä käyttävä 6 kuukauden pituinen monikeskustutkimus, jossa arvioitiin latanoprosti + netarsudiilin turvallisuutta ja tehoa silmänpaineen alentamisessa verrattuna bimatoprosti + timololiini 430 tutkittavalla, joiden silmänpaine oli kohonnut. Tutkittavat satunnaistettiin saamaan suunnitellussa

yhdistelmäannosta käytävässä hoito-ohjelmassa joko latanoprosti + netarsudiilia yksi tippa (218 tutkittavaa) kerran päivässä (QD) joka ilta molempiin silmiin (OU) tai vertailuvalmistetta bimatoprosti + timololia (212 tutkittavaa) yksi tippa QD joka ilta OU noin 180 päivän ajan lääkityskatkon jälkeen.

Ensisijainen tehon päätapahtuma oli latanoprosti + netarsudiilin vertailu bimatoprosti + timololiin keskimääräisen silmänpaineen suhteen tiettyinä ajankohtina viikolla 2, viikolla 6 ja kuukautena 3. Ensisijainen analyysi suoritettiin hoitoaikkeen mukaiselle (ITT) populaatiolle imputoiden Markovin Monte Carlo (MCMC) -menetelmällä. Tämä analyysi osoitti kliinisen yhdenveroisuuden (non-inferioriteetin) latanoprosti + netarsudiilia sisältävälle silmäliuokselle verrattuna bimatoprosti + timololiin seuraavasti: annostus QD ITT-populaatioissa, 95 % luottamusvälin ylärajan ero (latanoprosti + netarsudiili – bimatoprosti + timololi) $\leq 1,5$ mmHg kaikissa 9 ajankohdassa ja $\leq 1,0$ mmHg suurimmassa osassa (6/9) ajankohdista viikosta 2 kuukauteen 3 täyttäen onnistumiskriteerit. Raja-arvo kliiniselle yhdenveroisuudelle latanoprosti + netarsudiilille QD verrattuna bimatoprosti + timololille QD (ryhmien välinen ero $\leq 1,5$ mmHg) osoitettiin protokollan mukaisessa (PP) populaatioissa 8 ajankohdassa 9:stä (8.00, 10.00 ja 16.00) viikolla 2 ja kuukauteen 3 asti käyttäen MCMC-menetelmää. Kliinistä yhdenveroisuutta ei kuitenkaan saavutettu kaikkialla, koska viikon 6 ajankohdassa 8.00 95 % luottamusvälin yläraja oli 1,55. Yleisesti ottaen silmänpaineen aleneminen keskimäärin oli samanlainen koko päivän ajan, noin 9,5 mmHg sekä latanoprosti + netarsudiili- että bimatoprosti + timololi -hoitoryhmässä.

Tutkimushoidon keskeytysosuus hoidon aikana ilmenneen haittatapahtuman (TEAE, treatment-emergent adverse event) vuoksi oli yhteensä 11,2 %. Latanoprosti + netarsudiili QD -hoitoryhmässä tutkimushoidon keskeytti TEAE:n vuoksi useampi tutkittava (20,2 %) kuin bimatoprosti + timololi QD -ryhmässä (1,9 %). Suurin osa keskeyttämiseen johtaneista TEAE-tapahtumista oli silmän TEAE-tapahtumia. Mitään vakavia hoitoon liittyviä haittatapahtumia ei raportoitu missään hoitoryhmässä, ja turvallisuusprofiili on yhdenmukainen latanoprosti + netarsudiilin ja/tai pelkästään latanoprostin tai pelkästään netarsudiilin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Latanoprosti + netarsudiilin tehoa ja turvallisuutta sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on sarveiskalvon epiteelin vaurio tai samanaikaisia silmäsairauksia, esim. pseudoeksfoliaatio ja pigmenttidispersio-oireyhtymä, ei ole varmistettu.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Roclanda-valmisteen käytöstä kohonneen silmänpaineen alentamiseen avokulmaglaukoomaa tai okulaarista hypertensiota sairastavilla potilailla kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Systeemistä altistusta netarsudiilille ja sen aktiiviselle metaboliitille AR-13503:lle arvioitiin 18 terveellä tutkittavalla sen jälkeen, kun netarsudiilia vahvuudella 200 mikrog/ml oli annettu paikallisesti silmään kerran vuorokaudessa (yksi tippa kumpaankin silmään aamuisin) 8 päivän ajan. Plasmassa ei ollut havaittavia netarsudiilipitoisuuksia (määrityksen alaraja [LLOQ] 0,100 ng/ml) annoksen jälkeen päivinä 1 ja 8. Aktiivista metaboliittia havaittiin plasmassa vain kerran yhdellä potilaalla, pitoisuudella 0,11 ng/ml 8 tuntia annoksen jälkeen päivänä 8.

Latanoprosti (molekyylipaino 432,58) on isopropyliesterimuotoinen aihiolääke, joka on itse inaktiivinen. Hydrolysoituaan latanoprostihapoksi se muuttuu biologisesti aktiiviseksi. Aihiolääke imeytyy hyvin sarveiskalvon läpi ja kaikki kammionesteeseen siirtyvä lääke hydrolysoituu sarveiskalvon läpäisyn aikana. Tutkimukset ihmisillä osoittavat, että huippupitoisuus kammionesteessä saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua paikallisesta annosta. Apinoilla paikallisesti annettu latanoprosti jakautui pääasiassa silmän etukammioon, sidekalvoon ja silmäluomiin. Takakammioon latanoprostia kulkeutui vain erittäin pieniä määriä.

Biotransformaatio

Paikallisesti silmään annettu netarsudiili metaboloituu esteraasien avulla silmässä aktiiviseksi AR-13503-metaboliitiksi.

Latanoprostihappo ei metaboloitu käytännöllisesti katsoen lainkaan silmässä. Sen metabolia tapahtuu pääasiassa maksassa. Ihmisellä puoliintumisaika plasmassa on 17 minuuttia. Tärkeimmillä metaboliiteilla, 1,2-dinorilla ja 1,2,3,4-tetranorilla, havaittiin eläintutkimuksissa hyvin vähän tai ei lainkaan biologista aktiivisuutta, ja ne erittyivät pääasiassa virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Netarsudiili

Netarsudiilin farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Haittoja on koe-eläimillä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Tiineille rotille ja kaniineille organogeneesin aikana laskimoon annettu netarsudiilimesylaatti ei aiheuttanut haitallisia alkio-/sikiövaikutuksia kliinisesti merkittävillä systeemisillä pitoisuuksilla. Tiineillä rotilla 0,1 mg/kg/vrk ei aiheuttanut emoon tai alkioon/sikiöön kohdistuvia haittavaikutuksia, kun taas 0,3 mg/kg/vrk ja sitä suuremmat annokset lisäsivät alkion kiinnittymisen jälkeisiä keskenmenoja ja heikensivät sikiöiden elinkelpoisuutta. Tiineillä kaniineilla 3 mg/kg/vrk ei aiheuttanut emoon tai alkioon/sikiöön kohdistuvia haittavaikutuksia, kun taas 5 mg/kg/vrk ja sitä suuremmat annokset lisäsivät alkion kiinnittymisen jälkeisiä keskenmenoja ja alensivat sikiöiden painoa.

Eläimillä ei ole tehty pitkäaikaistutkimuksia, joissa olisi arvioitu netarsudiilin mahdollista karsinogeenisuutta.

Netarsudiili ei ollut mutageeninen bakteerien mutaatiokokeessa, hiiren lymfoomakokeessa eikä rotan mikrotumatestissä.

Netarsudiililla ja sen aktiivisella metaboliitilla AR-13503:lla havaittiin olevan mahdollisia fototoksisia vaikutuksia modifioidussa 3T3 NRU-PT -määrityksessä *in vitro*, jossa aallonpituus pidennettiin sisältämään UVB-valo.

Latanoprosti

Latanoprostin silmätoksisuutta ja systeemistä toksisuutta on tutkittu useilla eläinlajeilla. Latanoprosti on yleensä hyvin siedetty, ja silmään annettavan kliinisen annoksen ja systeemisen toksisuuden välinen turvallisuusmarginaali on vähintään 1 000-kertainen. Laskimoon annettujen suurten latanoprostiannosten, jotka olivat kliiniseen annokseen nähden noin 100-kertaisia suhteessa painoon, todettiin lisäävän nukuttamattomien apinoiden hengitystiheyttä. Tämä johtui todennäköisesti lyhytkestoisesta keuhkoputkien supistumisesta. Eläinkokeissa latanoprostin ei ole todettu aiheuttavan herkistymistä.

Kaniineilla ja apinoilla ei ole havaittu silmätoksisia vaikutuksia enintään 100 mikrog/silmä/vrk:n annoksilla (kliininen annos on noin 1,5 mikrog/silmä/vrk). Latanoprostin on kuitenkin osoitettu lisäävän värikalvon pigmentaatiota apinoilla. Pigmentoitumismekanismi näyttää perustuvan värikalvon melanosyyttien melaniinituotannon stimulaatioon, johon ei liity havaittavia proliferatiivisia muutoksia. Värikalvon värimuutos saattaa olla pysyvä.

Pitkäaikaisissa silmätoksisuutta koskevissa tutkimuksissa on myös osoitettu, että 6 mikrog/silmä/vrk:n latanoprostiannokset suurentavat luomirakoa. Vaikutus on korjautuva, ja sitä esiintyy kliinistä annostusta suuremmilla annoksilla. Tätä vaikutusta ei ole havaittu ihmisellä.

Latanoprosti todettiin negatiiviseksi bakteereilla tehdyissä takaisinmutaatiotesteissä, hiiren lymfooman geenimutaatiotestissä ja hiiren mikrotumatestissä. Ihmisen lymfosyyteissä havaittiin kromosomipoikkeavuuksia *in vitro*. Prostaglandiini F2 α :lla, joka on luontaisesti esiintyvä prostaglandiini, on havaittu samankaltaisia vaikutuksia, joten kyseessä on todennäköisesti luokkavaikutus.

Rotilla tehtyjen odottamatonta DNA-synteesiä koskeneiden ylimääräisten *in vitro* / *in vivo* -mutageenisuustestien tulokset olivat negatiivisia, mikä viittaa siihen, ettei latanoprostilla ole mutageenisia vaikutuksia. Hiirillä ja rotilla tehtyjen karsinogeenisuustutkimusten tulokset olivat negatiivisia.

Eläinkokeissa latanoprostin ei ole havaittu vaikuttavan urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen. Rotilla tehdyssä alkiotoksisuutta koskevassa tutkimuksessa laskimoon annettujen latanoprostiannosten (5, 50 ja 250 mikrog/kg/vrk) ei havaittu olevan alkiotoksisia. Kaniineilla latanoprosti aiheutti kuitenkin alkiokuolemia vähintään 5 mikrog/kg/vrk:n annoksilla.

Annos 5 mikrog/kg/vrk (noin 100-kertainen kliininen annos) aiheutti merkittävää alkio- ja sikiötoksisuutta, joka ilmeni myöhäisten resorptioiden ja keskenmenojen yleistymisenä ja sikiöiden painon pienenemisenä.

Teratogeenisia vaikutuksia ei ole havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi
Mannitoli
Boorihappo
Natriumhydroksidi (pH:n säätöä varten)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Avattu pullo: 4 viikkoa pullon avaamisen jälkeen. Säilytä alle 25 °C.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Roclanda toimitetaan läpinäkyvässä, matalatiheyksisestä polyeteenistä valmistetussa pullossa (2,5 ml liuosta 4 ml:n säiliössä), jossa on läpinäkymätön valkoinen, matalatiheyksisestä polyeteenistä

valmistettu kärki, läpinäkymätön valkoinen polypropeenikierrekorkki ja avaamattomuuden osoittava sinetti.

Pakkaus sisältää 1 tai 3 pulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1502/001
EU/1/20/1502/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. tammikuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Santen Oy
Kelloportinkatu 1
33100 Tampere
Suomi

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Roclanda 50 mikrogrammaa/ml + 200 mikrogrammaa/ml silmätipat, liuos
latanoprosti + netarsudiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml liuosta sisältää 50 mikrogrammaa latanoprostia ja 200 mikrogrammaa netarsudiilia (mesylaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Bentsalkoniumkloridi, boorihappo, mannitoli, natriumhydroksidi, injektioneesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Silmätipat, liuos

1 x 2,5 ml

3 x 2,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Silmän pinnalle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Hävitettävä 4 viikon kuluttua avaamisesta. Avaamisen jälkeen säilytä alle 25 °C.

Avaamispäivämäärä:

Avaamispäivämäärä (1): _____

Avaamispäivämäärä (2): _____

Avaamispäivämäärä (3): _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Suomi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1502/001
EU/1/20/1502/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Roclanda

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
PULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Roclanda 50 mikrog/ml + 200 mikrog/ml silmätipat, liuos
latanoprost./netarsudil.
Silmän pinnalle

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Roclanda 50 mikrogrammaa/ml + 200 mikrogrammaa/ml silmätipat, liuos latanoprosti + netarsudiili

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Roclanda on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Roclanda-valmistetta
3. Miten Roclanda-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Roclanda-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Roclanda on ja mihin sitä käytetään

Roclanda-valmisteen sisältämät vaikuttavat aineet ovatlatanoprosti ja netarsudiili. Latanoprosti kuuluu prostaglandiiniainalogien lääkeryhmään. Netarsudiili kuuluu Rho-kinaasin estäjien lääkeryhmään. Ne vaikuttavat eri tavoin silmänsisäisen nestemäärän vähentämiseksi ja alentavat siten silmänpainetta.

Roclanda-valmistetta käytetään silmänpaineen alentamiseen aikuisille, joilla on glaukoomaksi kutsuttu silmänsairaus tai joiden silmänpaine on koholla. Jos silmänpaine on liian korkea, se voi vaurioittaa näkökykyä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Roclanda-valmistetta

Älä käytä Roclanda-valmistetta

- jos olet allerginen latanoprostille tai netarsudiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Roclanda-valmisteen käyttämistä, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- jos kärsit kuivasilmäisyydestä
- jos sinulla on vaikea astma tai astmasi ei ole hyvin hallinnassa
- jos sinulla on aiemmin ollut tai on parhaillaan *herpes simplex* -viruksen aiheuttama silmän virusinfektio.

Älä käytä Roclanda-valmistetta useammin kuin kerran vuorokaudessa, sillä se voi aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia.

Lapset ja nuoret

Roclanda-valmistetta ei saa käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon, sillä ei tiedetä, onko se turvallinen ja tehokas tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Roclanda

Roclanda-valmisteella saattaa olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, etenkin lääkkeitä, jotka sisältävät toista, latanoprostin kaltaista prostaglandiiniainalogia.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Älä käytä Roclanda-valmistetta, jos olet raskaana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Saatat huomata, että näkösi hämärtyy tai on poikkeava heti Roclanda-valmisteen käytön jälkeen. Älä aja tai käytä koneita, ennen kuin näkösi on jälleen normaali.

Roclanda sisältää bentsalkoniumkloridia

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsalkoniumkloridia, joka saattaa imeytyä pehmeisiin piilolinssihin ja muuttaa niiden väriä. Poista piilolinssit ennen tämän lääkkeen käyttöä, äläkä laita piilolinssesi takaisin ennen kuin käytöstä on kulunut 15 minuuttia.

Bentsalkoniumkloridi saattaa myös aiheuttaa silmä-ärsytystä, erityisesti, jos sinulla on kuivat silmät tai sarveiskalvon (silmän etuosan läpinäkyvä kerros) sairauksia. Jos silmäsi tulee poikkeavaa tunnetta, pistelyä tai kipua tämän lääkkeen käytön jälkeen, keskustele asiasta lääkärin kanssa.

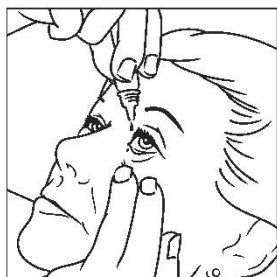
3. Miten Roclanda-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Käytä Roclanda-valmistetta vain silmiisi (silmän pinnalle).

Suositteltu annos on yksi tippa hoidettavaan silmään kerran vuorokaudessa iltaisin. Käytä lääkettä suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Älä käytä sitä useammin kuin kerran vuorokaudessa.

Miten Roclanda-valmistetta käytetään



- Pese kätesi ennen kuin aloitat.
- Älä koske tipputtimen kärkeä sormin, kun avaat tai suljet pullon. Tämä voi saastuttaa silmätipat.
- Kierrä pullon korkki irti ja aseta korkki kyljelleen puhtaalle pinnalle. Pidä edelleen pullosta kiinni siten, ettei tipputtimen kärki ole kosketuksissa mihinkään.

- Pidä pulloa ylösalaisin peukalon ja muiden sormien välissä.
- Kallista päätäsi taaksepäin.
- Vedä puhtaalla sormella alaluomea alaspäin, kunnes silmän ja silmäluomen väliin muodostuu ”tasku”. Tippa tiputetaan tähän taskuun.
- Vie tiputtimen kärki lähelle silmää. Voit tehdä tämän peilin edessä, jos siitä on apua.
- Älä kosketa tiputtimen kärjellä silmää, silmäluomea, niitä ympäröiviä alueita tai muita pintoja. Tämä voi saastuttaa silmätipat.
- Purista pulloa varovasti ja vapauta yksi tippa Roclanda-valmistetta silmään.
- Tiputa silmään vain yksi tippa kullakin käyttökerralla. Jos tippa ei osu silmään, yritä uudelleen.
- Paina sormella nenänpuoleista silmäkulmaa. Jatka painamista 1 minuutin ajan ja pidä silmä suljettuna tämän ajan.
- **Jos sinun tarvitsee käyttää tippoja molempiin silmiin**, toista samat vaiheet toiseen silmään, kun pullo on auki.
- Sulje pullo laittamalla pullon korkki takaisin paikalleen.
- Laita pullo takaisin pakkaukseen, jotta tipat ovat valolta suojassa seuraavaan käyttökertaan saakka.

Jos käytät myös muita silmätippoja, odota ainakin viisi minuuttia niiden käytön jälkeen ja käytä sitten Roclanda-valmistetta. Jos käytät silmävoiteita, käytä niitä viimeiseksi.

Jos käytät enemmän Roclanda-valmistetta kuin sinun pitäisi

Huuhtelee silmä lämpimällä vedellä. Älä laita enempää tippoja, ennen kuin on seuraavan tavanomaisen annoksen aika.

Jos unohdat käyttää Roclanda-valmistetta

Jatka seuraavalla annoksella suunnitellusti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Älä annostele hoidettavaan silmään enempää kuin yksi tippa kerran vuorokaudessa.

Jos lopetat Roclanda-valmisteen käytön

Älä lopeta Roclanda-valmisteen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa. Jos lopetat Roclanda-valmisteen käytön, silmänpaine ei pysy hallinnassa, mikä saattaa johtaa näkökyvyn menettämiseen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu Roclanda-valmisteen sekä pelkkää latanoprostia tai netarsudiilia sisältävien muiden lääkkeiden käytön yhteydessä:

- **Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)**
 - *Silmävaikutukset:*
 - silmien punoitus; ohuet saostumat silmän etuosassa ja kipu tippojen tiputuskohdassa; asteittainen ruskean pigmentin lisääntyminen silmän värillisessä osassa (värikalvossa), mikä muuttaa silmien väriä; asteittainen silmäripsien värin tummuminen ja pituuden, paksuuden ja määrän lisääntyminen.
- **Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)**
 - *Silmävaikutukset:*
 - silmän infektio tai tulehdus; silmän kuivuus tai pienet haavaumat silmän pinnan nestekalvossa; silmän rämmiminen; silmäluomien kutina; silmän samentuma ja lievä näön heikentyminen; silmäkipu; hiekan tai roskan tunne silmässä; yleinen silmien punoitus pian tippojen tiputtamisen jälkeen;

punoittavat pisteet tai laikut silmässä; allergisen reaktion aiheuttama sidekalvotulehdus (silmän tulehtuminen tai verisuonien esiin työntyminen); silmien vetisyys; turvotus silmän ympärillä; silmäluomen karstoittuminen; näön hämärtyminen.

- *Yleisluontoiset hättavaikutukset:*
 - kasvojen ihon kutina tai punoitus.
- **Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)**
 - *Silmävaikutukset:*
 - lisääntynyt nestepaine silmän sisällä; silmän värillisen osan (värikalvon) tulehdus; värikalvon pullistuminen; silmän etuosan läpinäkyvän kerroksen lisääntynyt rypistyminen kohdassa, jossa kerros kohtaa alaluomen; sokeus; hämärtyne näkö, kaksoiskuvat tai valorenkaiden näkeminen; kyynelkanavan tukkeutuminen; pienet värilliset pisteet silmän pinnalla; silmäluomen kuivuus; silmäluomien rauhastulehduksen aiheuttama silmien kuivuus; silmäallergia; kiiltävät/lasittuneet silmät; väsymys; silmän tunnottomuus tai kirvely; alaluomen poikkeava kääntymisen ulospäin; silmäripsien menetys; diabetekseen liittyvä silmänsairaus, lisääntynyt valonherkkyys; silmäluomen ihon värjäytyminen.
 - *Muualla ilmenevät hättavaikutukset:*
 - nenän tukkoisuus; nenäverenvuoto; epämukava tunne ja kipu nenässä; päänsärky; huimaus; huonovointisuus (pahoinvointi, oksentelu); ihon punoitus tai kutina; kuiva iho; ihon paksuuntuminen; lihaskipu tai lihaskouristus tai -heikkous; nivelkipu; leukakipu; ihon pakonomainen nyppiminen; rustotulehdus; rasisrintakipu; tietoisuus omasta sydämensykkeestä (sydämentykytys); astma; hengenahdistus.
- **Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):**
 - *Silmävaikutukset:*
 - silmän pinnan turvotus tai raapaisusta johtuva vaurio; silmän ympäristön turvotus; väärään suuntaan kasvavat silmäripset tai ylimääräinen silmäripsirivi; silmän pinnan arpeutuminen; silmän värillisen osan nestekertymä (värikalvon kysta); silmäluomien ihoreaktiot; silmäluomien ihon tummuminen; *herpes simplex* -viruksen aiheuttama silmän virusinfektio.
 - *Muualla ilmenevät hättavaikutukset:*
 - astman pahentuminen; vaikea ihon kutina.
- **Hyvin harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta)**
 - *Silmävaikutukset:*
 - ”kuopalla olevat” silmät (luomivaon syventyminen).
 - *Muualla ilmenevät hättavaikutukset:*
 - rasisrintakivun pahentuminen potilailla, joilla on myös sydänsairaus.

Hättavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Roclanda-valmisteen säilyttäminen

Eilasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullossa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (”EXP”) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamaton pullo: Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Pullon avaamisen jälkeen: Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Hävitä pullo 4 viikon kuluttua avaamisesta infektioiden välttämiseksi ja käytä uutta pulloa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Roclanda sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat latanoprosti ja netarsudiili. Yksi ml liuosta sisältää 50 mikrogrammaa latanoprostia ja 200 mikrogrammaa netarsudiilia (mesylaattina).
- Muut aineet ovat bentsalkoniumkloridi (ks. kohdasta 2 ”Roclanda sisältää bentsalkoniumkloridia”), mannitoli, boorihappo, natriumhydroksidi (pH:n säätöä varten) ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Roclanda on kirkas, nestemäinen silmätippaliuos muovipullossa. Yksi pullo sisältää 2,5 ml lääkettä, ja yhdessä pakkauksessa on yksi tai kolme kierrekorkillista pulloa.

Myyntiluvan haltija

Santen Oy
Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Suomi

Valmistaja

Santen Oy
Kelloportinkatu 1, 33100 Tampere, Suomi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Santen Oy
Tél/Tel: +32 (0) 24019172

Lietuva

Santen Oy
Tel: +370 37 366628

България

Santen Oy
Тел.: +359 (0) 888 755 393

Luxembourg/Luxemburg

Santen Oy
Tél/Tel: +352 (0) 27862006

Česká republika

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Magyarország

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Danmark

Santen Oy
Tlf: +45 898 713 35

Malta

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Deutschland

Santen GmbH
Tel: +49 (0) 3030809610

Nederland

Santen Oy
Tel: +31 (0) 207139206

Eesti

Santen Oy
Tel: +372 5067559

Norge

Santen Oy
Tlf: +47 21939612

Ελλάδα

Österreich

Santen Oy
Τηλ: +358 (0) 3 284 8111

España
Santen Pharmaceutical Spain S.L.
Tel: +34 914 142 485

France
Santen S.A.S.
Tél: +33 (0) 1 70 75 26 84

Hrvatska
Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Ireland
Santen Oy
Tel: +353 (0) 16950008

Ísland
Santen Oy
Sími: +358 (0) 3 284 8111

Italia
Santen Italy S.r.l.
Tel: +39 0236009983

Κύπρος
Santen Oy
Τηλ: +358 (0) 3 284 8111

Latvija
Santen Oy
Tel: +371 677 917 80

Santen Oy
Tel: +43 (0) 720116199

Polska
Santen Oy
Tel.: +48(0) 221042096

Portugal
Santen Oy
Tel: +351 308 805 912

România
Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Slovenija
Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Slovenská republika
Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Suomi/Finland
Santen Oy
Puh/Tel: +358 (0) 974790211

Sverige
Santen Oy
Tel: +46 (0) 850598833

United Kingdom (Northern Ireland)
Santen Oy
Tel: +353 (0) 16950008
(UK Tel: +44 (0) 345 075 4863)

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.