I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Roclanda 50 mikrogrammi/ml + 200 mikrogrammi/ml silmatilgad, lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lahuse üks ml sisaldab 50 mikrogrammi latanoprosti ja 200 mikrogrammi netarsudiili (mesilaadina).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks ml lahust sisaldab 200 mikrogrammi bensalkooniumkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus.

Selge, värvitu lahus, pH 5 (ligikaudu).

Osmolaalsus: 280 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Roclanda on näidustatud silma kõrgenenud siserõhu alandamiseks primaarse avatudnurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooniga täiskasvanud patsientidel, kellel monoteraapia prostaglandiini või netarsudiiliga ei alanda piisavalt silma siserõhku.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Roclandaga tohib alustada ainult oftalmoloog või oftalmoloogilise väljaõppe saanud tervishoiutöötaja.

Annustamine

Kasutamine täiskasvanutel, sealhulgas eakatel
Soovitatav annus on üks tilk haige(te)sse silma(desse) üks kord ööpäevas õhtuti. Patsiendid ei tohi silma tilgutada mitut tilka ööpäevas.

Kui üks annus jääb vahele, tuleb raviga jätkata õhtul järgmise annusega.

Lapsed
Roclanda ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud.
Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Okulaarne.

Andmeid latanoprosti + netarsudiili võimalike spetsiifiliste koostoimete kohta on kirjeldatud lõigus 4.5. Kui latanoprosti + netarsudiili tuleb kasutada koos muude paiksete silmaravimitega, tuleb iga ravimit manustada vähemalt viieminutilise vahega. Netarsudiili vasodilatatiivsete omaduste tõttu tuleb muid silmatilku manustada enne latanoprosti + netarsudiili. Viimasena tuleb manustada silmasalvid.

Enne latanoprosti + netarsudiili tilgutamist tuleb kontaktläätsed eemaldada ja need võib uuesti paigaldada 15 minutit pärast ravimi manustamist (vt lõik 4.4).

Nagu kõigi silmatilkade puhul, on võimaliku süsteemse imendumise vähendamiseks soovitatav suruda ühe minuti vältel silma ninapoolses nurgas pisarakotile (pisarapunktide oklusioon). Seda tuleb teha kohe pärast iga tilga tilgutamist.

Tilgutuspudeli ots ei tohi kokku puutuda silma, ümbritsevate struktuuride, sõrmede ega muude pindadega, et vältida lahuse saastumist. Saastunud silmalahus võib silma raskelt kahjustada ja tekitada sellele järgneva nägemiskaotuse.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vikerkesta pigmentatsioon

Latanoprost võib vikerkestas pruuni pigmendi hulka suurendades muuta järk-järgult silma värvust. Enne ravi alustamist tuleb patsientidele öelda, et silmavärvus võib jäädavalt muutuda. Unilateraalse ravi tagajärjel võib tekkida püsiv heterokroomia.

Vikerkesta pigmenteerumisel ei ole täheldatud mingeid negatiivseid kliinilisi tagajärgi; kui tekib vikerkesta pigmentatsioon, võib ravi latanoprosti sisaldavate ravimpreparaatidega jätkata. Siiski tuleb patsiente regulaarselt jälgida ja kui kliiniline seisund seda nõuab, tuleb ravi latanoprosti sisaldavate ravimpreparaatidega katkestada.

Herpesviirus-keratiit

Latanoprosti sisaldava(te) ravimpreparaadi (-preparaatide) kasutamisel herpesviirus-keratiidi anamneesiga patsientidel peab olema ettevaatlik ning selle kasutamist tuleb vältida aktiivse *herpes simplex*'ist põhjustatud keratiidi korral ja patsientidel, kellel on anamneesis spetsiifiliselt prostaglandiini analoogidega seotud retsidiveeruv herpesviirus-keratiit.

Maakuli turse risk

Latanoprosti sisaldavate ravimpreparaatidega seotud maakuli tursest on teatatud peamiselt afaakiaga patsientidel ja pseudofaakiaga patsientidel, kellel on läätse tagumise kapsli või läätse eeskambri rebend, või patsientidel, kellel on teadaolevad riskitegurid maakuli tsüstoidse turse tekkeks (nt diabeetiline retinopaatia ja võrkkestaveeni oklusioon). Latanoprosti sisaldavaid ravimpreparaate tuleb kasutada ettevaatusega afaakiaga patsientidel ja pseudofaakiaga patsientidel, kellel on läätse tagumise kapsli või läätse eeskambri rebend, või patsientidel, kellel on teadaolevad riskitegurid maakuli tsüstoidse turse tekkeks.

Iriidi/uveiidi risk

Teadaolevate iriidi/uveiidi riskiteguritega patsientidel tohib latanoprosti sisaldavaid ravimpreparaate kasutada ettevaatusega.

Astma ägenemine

Latanoprosti kasutamise kogemused astmaga patsientidel on piiratud, aga turuletulekujärgse kogemuse käigus on teatatud mõnedest astma ägenemise ja/või düspnoe juhtudest. Seepärast tuleb astmaga patsiente seni, kuni kombinatsiooni kasutamisega on saadud piisavalt kogemusi, ravida ettevaatlikult.

Silmaümbruse naha värvuse muutus

Latanoprosti sisaldavate ravimpreparaatidega ravimisel on täheldatud silmaümbruse naha värvuse muutusi, suurem osa teadetest on tulnud Jaapani patsientide kohta. Senised kogemused näitavad, et silmaümbruse naha värvuse muutused ei ole püsivad ning on mõnel juhul latanoprostiga ravi jätkates taandunud.

Ripsmemuutused

Ravi latanoprosti sisaldavate ravimpreparaatidega võib järk-järgult muuta ravitava silma ripsmeid ja ümbritseva piirkonna siidkarvu; need muutused hõlmavad ripsmete või karvade pikenemist, paksenemist, pigmenteerumist, tihenemist ja ripsmete kasvusuuna muutusi. Ripsmemuutused on ravi lõppedes pöörduvad.

Sarvkesta retikulaarne epiteeli ödeem

Pärast netarsudiili sisaldavate ravimite manustamist on teatatud sarvkesta retikulaarsest epiteeli ödeemist (*reticular epithelial corneal edema*, RECE), eelkõige olemasoleva sarvkestatursega või eelnevalt silmaoperatsiooni läbinud patsientidel. Sarvkesta retikulaarne epiteeli ödeem möödub tavaliselt pärast netarsudiili sisaldava ravimi ärajätmist. Patsientidele tuleb öelda, et kui neil Roclanda kasutamise ajal nägemine halveneb või tekib silmavalu, peavad nad sellest oma arstile teatama.

Bensalkooniumkloriidi sisaldus

See ravim sisaldab bensalkooniumkloriidi.
On teatatud bensalkooniumkloriidi põhjustatud silmaärritusest ja kuivsilmsuse sümptomitest ning et see võib mõjutada pisarakilet ja sarvkesta pealispinda; on teada, et see muudab pehmete kontaktläätsede värvust. Ravimit tuleb kasutada ettevaatusega kuivsilmsusega patsientidel ja sarvkesta võimaliku kahjustuse korral.
Pikaajalisel kasutamisel tuleb patsiente jälgida.

Roclanda efektiivsust ei ole uuritud kauem kui 12 kuud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro koostoimeuuringud on näidanud, et kui tiomersaali sisaldavaid silmatilku segada latanoprosti + netarsudiiliga, võib tekkida sadenemine. Manustage muud silmatilgad vähemalt viieminutilise vahega (vt lõik 4.2).

In vitro uuringud on näidanud, et netarsudiil võib potentsiaalselt sarvkestas CYP450 isoensüüme inhibeerida, kuid kliinilisi tõendeid paiksete farmakokineetiliste koostoimete kohta ei ole seni täheldatud.

On teateid silma siserõhu paradoksaalsest kõrgenemisest pärast kahe prostaglandiini analoogi samaaegset manustamist. Seetõttu ei soovitata kahe või enama prostaglandiini, prostaglandiini analoogi või prostaglandiini derivaadi kasutamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Latanoprosti + netarsudiili kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Et netarsudiili süsteemne toime on ebaoluline, toimet raseduse kulule ei ole oodata (vt lõik 5.2). Netarsudiili intravenoossel manustamisel loomadele ei ole kliiniliselt asjakohastel kontsentratsioonidel leitud otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Latanoprostil võib olla kahjulik farmakoloogiline toime rasedusele ja/või lootele/vastsündinule (vt lõik 5.3).

Seega ei tohi latanoprosti + netarsudiili raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Ei ole teada, kas netarsudiil/metaboliidid erituvad rinnapiima. Kuna netarsudiili süsteemne toime imetaval naisel on ebaoluline, siis toimet rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei ole oodata, kuid asjakohased kliinilised andmed puuduvad (vt lõik 5.2). Latanoprost ja selle metaboliidid võivad erituda rinnapiima. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/vältimine Roclandaga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed netarsudiili toime kohta meeste või naiste fertiilsusele. Kuna netarsudiili süsteemne toime on ebaoluline, siis toimet ei ole oodata (vt lõik 5.2). Latanoprost ei mõjutanud loomkatsetes isas- ja emasloomade fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Roclanda mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.
Kui pärast ravimi tilgutamist nägemine ähmastub, peab patsient enne autojuhtimist või masinate käsitsemist ootama, kuni nägemine selgineb.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Sagedaim täheldatud okulaarne kõrvaltoime on sidekesta hüpereemia, millest teatati 46%-l patsientidest. Muud teatatud okulaarsed kõrvaltoimed on tilgutamiskoha valu (14%), *cornea verticillata* (12%) ja silmakihelus (7%). Enamik kliinilistes uuringutes Roclanda kasutamisel teatatud kõrvaltoimetest olid silmadega seotud, kerge kuni mõõduka raskusastmega. Kliiniliste uuringute põhjal oli konjunktiivi hüpereemia, millest teatati ligikaudu 46%-l patsientidest, 4,9%-l patsientidest ravi katkestamise põhjus.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Üks kord ööpäevas manustatava latanoprosti + netarsudiili kasutamisel ning üksikkomponentide latanoprosti ja netarsudiili kliiniliste uuringute ajal ning turustamisjärgse järelevalve käigus on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimed on esitatud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed rühmitatud sageduse järgi järgmise kokkuleppe alusel: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Harv	Herpesviirus-keratiit[2]
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Peavalu, tahtmatud lihaskontraktsioonid, pearinglus, nägemisvälja defekt[3]
Silma kahjustused	Väga sage	Sidekesta hüpereemia[1], *cornea verticillata*[1], tilgutamiskoha valu, vikerkesta hüperpigmentatsioon[2], ripsmete ja silmalau siidkarvade muutused (pikenemine, paksenemine, pigmenteerumine ja tihenemine)[2]
	Sage	Sidekesta verejooks, nägemise ähmastumine, suurenenud pisaraeritus, silmalau erüteem, silmakihelus, silmaärritus, nägemisteravuse vähenemine, silmalau turse, punktkeratiit, sarvkesta kahjustus, sidekesta turse, allergiline konjunktiviit,, silmavalu, kuivsilmsus, võõrkehatunne silmas, koorikud lauäärel, blefariit, tilgutamiskoha erüteem, tilgutamiskoha ebamugavustunne, olulised värvilaigud sarvkestal
	Aeg-ajalt	Silmalau kihelus, sarvkesta kahjustus, sarvkesta hägusus, eritis silmast, sarvkesta ladestused, konjunktiviit, omandatud dakrüostenoos, silmapõletik, silmaparesteesia, sidekesta folliikulid, silmaturse, Meibomi näärmete talitlushäire, sarvkesta pigmentatsioon, diploopia, mittenakkuslik konjunktiviit, ebatavaline tunne silmas, keratiit, refraktsioonihäire, eeskambri põletik, sidekesta ärritus, kõrgenenud silma siserõhk, silmalau lööve, silmalau nahakuivus, ripsmete vohamine, pisaranäärme häired, vikerkestapõletik, nägemisnõrkus, sarvkesta düstroofia,

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
		tilgutamiskoha kuivus, tilgutamiskoha kihelus, tilgutamiskoha reaktsioon, seadmega seotud silmatüsistused, väsimus, tilgutamiskoha paresteesia, maakuli turse, sh maakuli tsüstoidne turse[2], uveiit[2], silma hüpereemia, diabeetiline retinopaatia[3], silmaallergia[3], ebamugavustunne silmas, silmalau häired[3], ektroopium[3], läätsehägusus[3], astenoopia[3], episkleera hüpereemia[3], halode nägemine[3], eeskambri põletik[3], pimesus[3], sidekesta kalasioon, silmalau ekseem[3], glaukoom[3], vikerkestaliited[3], vikerkesta ettevõlvumine[3], okulaarne hüpertensioon[3], tilgutamiskoha ärritus[3], klaasjad silmad[3], tilgutamiskoha turse[3], sidekesta värvumine[3], ekskavatsiooni/diski suhte suurenemine[3], madaroos[3], lauäärte pigmentatsioon, silmahäire, võrkkesta veritsemine, fotofoobia
	Harv	Sarvkesta turse[2], sarvkesta erosioon[2], silmaümbruse turse[2], trihhiaas[2], distihhiaas[2], vikerkesta tsüst[2], lokaliseerunud nahareaktsioon silmalaugudel[2], launaha tumenemine[2], silma sidekesta pseudopemfigoid[2]
	Väga harv	Silmaümbruse ja silmalau muutused, mille tagajärjel silmalau vagu süveneb[2]
	Teadmata	Sarvkesta retikulaarne epiteeli ödeem[3]
Südame häired	Aeg-ajalt	Stenokardia[2], südamepekslemine[2]
	Väga harv	Ebastabiilne stenokardia[2]
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Ninaverejooks, ninakinnisus, ebamugavustunne ninas[3], ninavalu[3], astma[2], düspnoe[2]
	Harv	Astma ägenemine[2]
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Iiveldus,

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
		oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Kontaktdermatiit
	Aeg-ajalt	Lihhenifikatsioon, nahakuivus, erüteem, nahakahjustus, allergiline dermatiit[3], petehhiad, ekseem
	Harv	Kihelus[2]
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lõualuuvalu, mülgia[2], artralgia[2], polükondriit[3], lihasnõrkus, Sjögreni sündroom
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt	Rindkerevalu[2]
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt	Nahamarrastus[3]

[1] Täpsemat teavet vt lõigus „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“
[2] Kõrvaltoimed, mida on lisaks täheldatud latanoprosti ainuravimina kasutamisel
[3] Kõrvaltoimed, mida on lisaks täheldatud netarsudiili ainuravimina kasutamisel

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Sidekesta hüpereemia
Kliinilistes uuringutes oli latanoprosti + netarsudiiliga ravimise kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime sidekesta hüpereemia ning selle põhjuseks peetakse Rho-kinaasi inhibiitorite ravimiklassile omast vasodilatatiivset toimet. Sidekesta hüpereemia oli tüüpiliselt kerge ja sporaadiline. Siiski tekkis suhteliselt väikesel protsendil uuringus osalejatest kõrvaltoimena mõõdukas või raske hüpereemia, mille tõttu nad ravi katkestasid (III faasi kliinilistes uuringutes 5,0%).

Cornea verticillata
Kontrollrühmaga III faasi kliinilistes uuringutes esines *cornea verticillata* ligikaudu 13% patsientidest . Latanoprosti + netarsudiiliga ravitavatel patsientidel täheldati *cornea verticillata'*t esimest korda igapäevase manustamise 4. nädalal. See reaktsioon ei põhjustanud patsientidel nägemise ilmseid funktsionaalseid muutusi. Suurem osa *cornea verticillata'*st kadus ravi katkestamisel. *Cornea verticillata* esinemissagedus oli suurem teatud alampopulatsioonides: pigem eakatel (≥ 65 aasta vanustel) kui noorematel (18,8% *vs*. 11,5%); pigem meestel kui naistel (18,8% *vs*. 13,0%) ning pigem europiididel kui muudel rassidel (21,7% *vs*. 2,5%).

Vikerkesta pigmentatsioon
Roclanda sisaldab latanoprosti, mis on prostaglandiin F2α analoog. Suurem osa latanoprostiga seotud kõrvaltoimetest on oma olemuselt seotud silmadega. Viieaastases latanoprosti ohutusuuringus tekkis 33% patsientidest vikerkesta pigmentatsioon (lõik 4.4).

Sellist silma värvuse muutust on eelkõige täheldatud segavärviliste, s.t sinakaspruunide, hallikaspruunide, kollakaspruunide ja rohekaspruunide vikerkestadega patsientidel. Latanoprosti uuringutes on silmavärvuse muutus tavaliselt ilmnenud esimese 8 ravikuu jooksul, harva teise või kolmanda aasta jooksul, ning seda ei ole täheldatud pärast neljandat raviaastat. Aja jooksul vikerkesta pigmenteerumine aeglustub ja püsib viis aastat samal tasemel. Suurenenud pigmenteerumise mõju ei ole viiest aastast pikema perioodi jooksul hinnatud. Vikerkesta värvuse muutus on enamikul juhtudest kerge ja ei ole sageli kliiniliselt täheldatav. Segavärvilise vikerkestaga patsientide hulgas oli esinemissagedus 7…85%, kõige sagedamini esines seda kollakaspruunide vikerkestadega patsientidel. Ühtlaselt sinise silmavärvusega patsientidel ei ole muutusi täheldatud ja ühtlaselt halli, rohelise või pruuni silmavärvusega patsientidel on muutust esinenud ainult harva.

Värvuse muutumine on põhjustatud melaniini sisalduse suurenemisest vikerkesta strooma melanotsüütides, mitte melanotsüütide arvu suurenemisest. Tüüpiliselt hakkab haaratud silmas pruun

pigmentatsioon pupilli ümbrusest perifeeria suunas kontsentriliselt laienema, ent pruunimaks võib muutuda kogu vikerkest või ka teatud osa sellest. Pärast ravi lõpetamist ei ole vikerkesta pruuni pigmendi hulga edasist suurenemist täheldatud. Senistes kliinilistes uuringutes ei ole seda nähtust seostatud ühegi sümptomi ega patoloogilise muutusega.

Ravi ei mõjuta pigmendilaike ega tähne vikerkestal. Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud pigmendi kogunemist trabekulaarvõrgustikku ega mujale eeskambrisse.

Teised erirühmad

Eakad
Latanoprosti + netarsudiili ohutusprofiilis ei täheldatud < 65 ja ≥ 65 aasta vanustel osalejatel muid erinevusi peale *cornea verticillata* (vt eespool).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Netarsudiili süsteemne ekspositsioon pärast latanoprosti + netarsudiili toopilist silma manustamist on tühine.

Latanoprosti üleannustamisega seoses ei ole teada muid silmadega seotud kõrvaltoimeid peale silmaärrituse ja sidekesta hüpereemia.

Kui latanoprosti on kogemata sisse võetud, võib kasu olla järgmisest teabest: üks pudel sisaldab 125 mikrogrammi latanoprosti. Rohkem kui 90% metaboliseerub esmasel maksapassaažil. Tervetele vabatahtlikele intravenoosse infusioonina manustatud 3 mikrogrammi/kg ei kutsunud esile mingeid sümptomeid, aga annused 5,5...10 mikrogrammi/kg põhjustasid iiveldust, kõhuvalu, pearinglust, väsimust, kuumahoogusid ja higistamist. Ahvidele on latanoprosti manustatud intravenoosse infusioonina annuses kuni 500 mikrogrammi/kg ilma, et oleks ilmnenud tugevat toimet kardiovaskulaarsüsteemile.

Latanoprosti intravenoosset manustamist ahvidele on seostatud mööduva bronhokonstriktsiooniga. Kuid keskmise raskusega bronhiaalastmaga patsientidel ei kutsunud latanoprost, mida manustati toopiliselt silma kliinilisest annusest seitse korda suuremas annuses, esile bronhokonstriktsiooni.

Latanoprosti + netarsudiili toopilise üleannustamise korral võib silma/silmi loputada kraaniveega. Üleannustamise korral tuleb rakendada toetavat ja sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oftalmoloogias kasutatavad ained, glaukoomivastased preparaadid ja miootikumid, ATC-kood: S01EE51

Toimemehhanism

Roclanda sisaldab kahte toimeainet: latanoprosti ja netarsudiili. Need kaks komponenti alandavad silma siserõhku, suurendades vesivedeliku väljavoolu. Kuigi nii latanoprost kui ka netarsudiil alandavad silma siserõhku vesivedeliku väljavoolu suurendamise teel, on nende toimemehhanismid erinevad.

Loom- ja inimuuringud viitavad, et Rho-kinaasi inhibiitori netarsudiili peamine toimemehhanism on trabekulaarse väljavoolu suurendamine. Samuti viitavad uuringud, et netarsudiil alandab silma siserõhku episkleraalset venoosset rõhku vähendades.

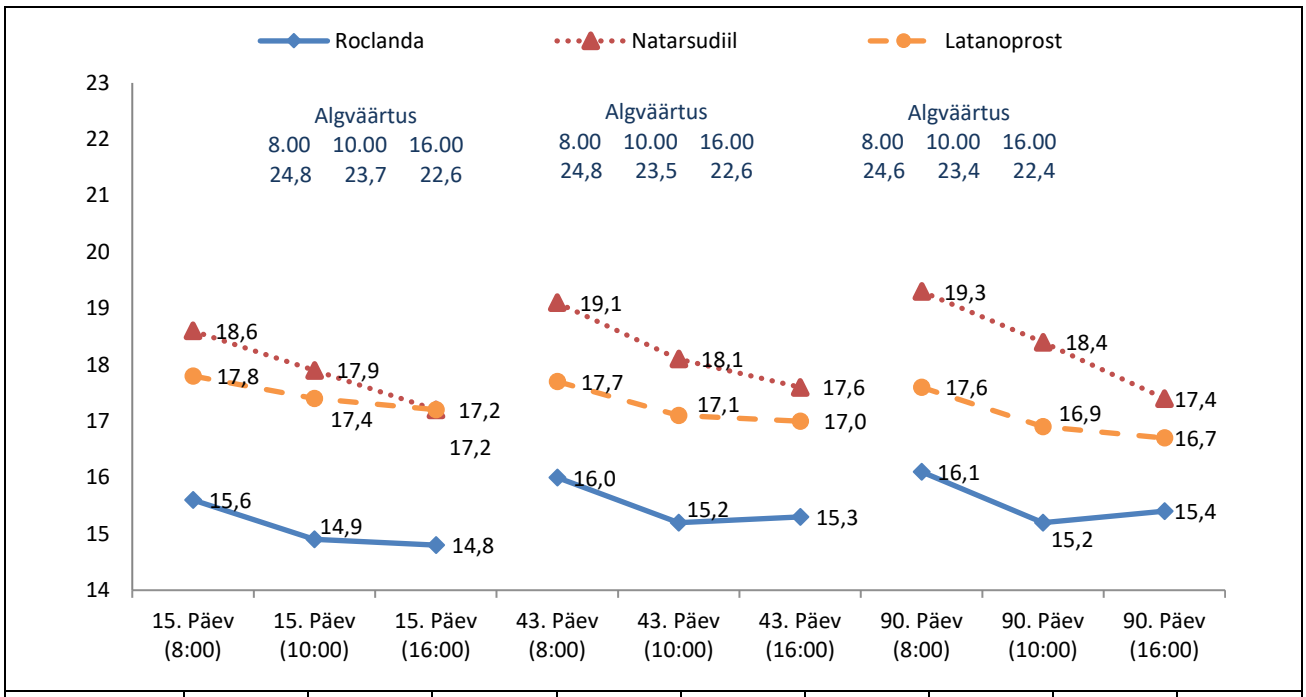
Loom- ja inimuuringud näitavad, et prostaglandiin F2α analoogi latanoprosti peamine toimemehhanism on uveoskleraalse väljavoolu suurendamine, kuigi inimesel on kirjeldatud ka mõningat väljavoolu hõlbustumist (väljavoolutakistuse vähenemist).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Roclandat hinnati kolmes randomiseeritud, topeltpimedas, mitmekeskuselises III faasi kliinilises uuringus, kus osales 1686 avatudnurga glaukoomi ja okulaarse hüpertensiooniga patsienti. Uuringutesse 301 ja 302 kaasati osalejad, kelle silma siserõhk oli < 36 mmHg, ning võrreldi üks kord ööpäevas manustatud latanoprosti + netarsudiili silma siserõhku alandavat toimet üks kord ööpäevas eraldi manustatud 0,02% netarsudiili ja 0,005% latanoprosti toimega. Uuringus 301 oli ravi kestus 12 kuud ja uuringus 302 3 kuud. Uuringus osalejate vanuse mediaan oli 66 aastat (vahemik 18 kuni 99 aastat). Uuringus 303 hinnati latanoprosti + netarsudiili efektiivsust silma siserõhu alandamisel võrreldes Ganfort®-iga (bimatoprost 0,03%/timolool 0,5%). Ravi kestus oli 6 kuud.

Uuringud 301 ja 302 olid üles ehitatud üks kord ööpäevas õhtuti manustatava latanoprosti + netarsudiili paremuse tõestamiseks võrreldes selle üksikkomponentidega, 0,02% netarsudiiliga üks kord ööpäevas ja 0,005% latanoprostiga üks kord ööpäevas. Esmane efektiivsuse näitaja oli silma siserõhu vähimruutude (*least squares*, LS) keskmine igas 9 ajapunktis, mõõdetuna 15., 43. ja 90. päeval kell 8.00, 10.00 ja 16.00. Kolme kuu jooksul oli latanoprosti + netarsudiili keskmine silma siserõhku alandav toime 1...3 mmHg suurem kui monoteraapia korral kas 0,02% netarsudiiliga või 0,005% latanoprostiga (joonised 1 ja 2). Uuringus 301 jäi väiksem silma siserõhk püsima, mis tõestas latanoprosti + netarsudiili statistilist paremust 12-kuulisel raviperioodil. Kõigil juhtudel olid erinevused silma siserõhu vähimruutude keskmises kuni 3 kuud kliiniliselt ja statistiliselt olulised ($p < 0,0001$). Ligikaudu 30%-l III faasi uuringus osalejatest oli ravieelne silma siserõhk ≥ 27 mmHg (latanoprosti + netarsudiili, latanoprosti ja netarsudiili ravirühmades vastavalt 132, 136 ja 143). Neil uuringus osalejatel näitas latanoprost + netarsudiil kõigis ajapunktides statistiliselt oluliselt paremat efektiivsust silma siserõhu alandamisel võrreldes kummagi komponendiga. Mõlemas uuringus vähendas kombinatsioonravim ainult latanoprostiga võrreldes silma siserõhku täiendavalt 1,7 mmHg kuni 3,7 mmHg võrra ja võrreldes ainult netarsudiiliga täiendavalt 3,4 mmHg kuni 5,9 mmHg võrra.

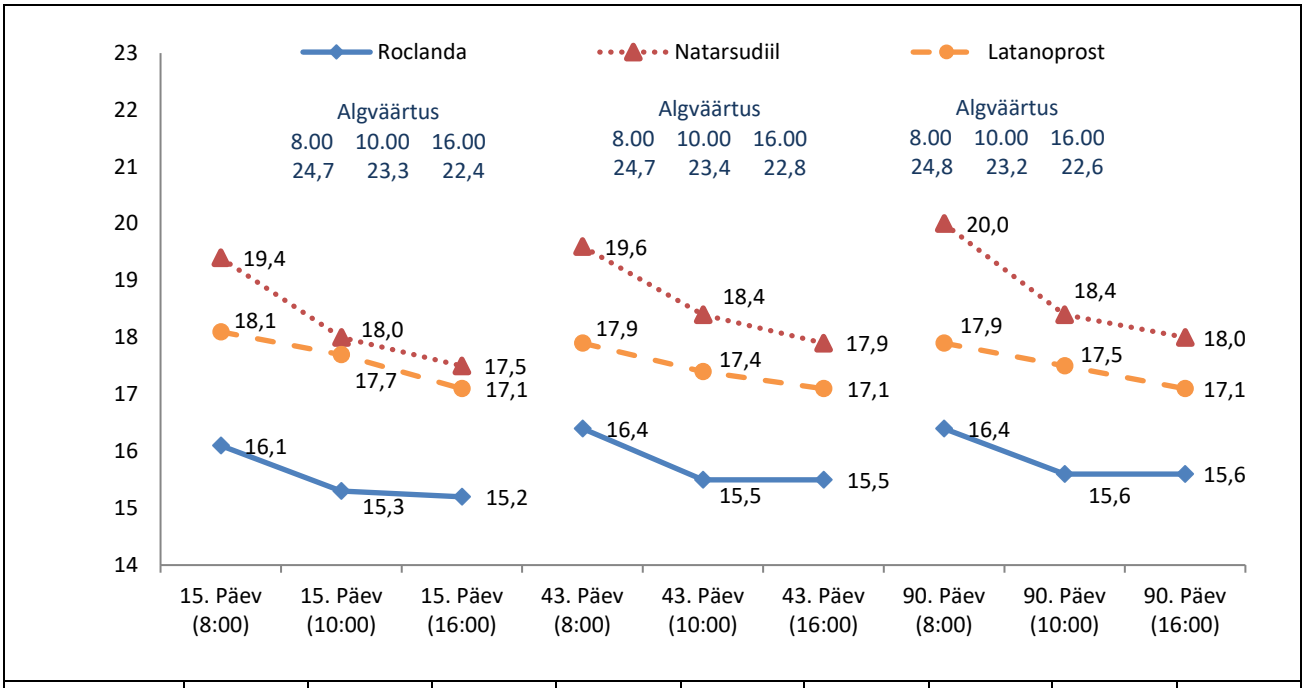
Joonis 1. Uuring 301: keskmine silma siserõhk (mmHg) ravirühmade kaupa ja ravist tingitud erinevus keskmises silma siserõhus



latanoprost + netarsudiil *vs.* netarsudiil 95% usaldusvahemik	**3,0 (2,5; 3,6)**	**3,0 (2,4; 3,6)**	**2,4 (1,9; 3,0)**	**3,2 (2,6; 3,8)**	**2,9 (2,3; 3,5)**	**2,3 (1,7; 2,8)**	**3,1 (2,5; 3,8)**	**3,2 (2,5; 3,8)**	**2,0 (1,4; 2,6)**
latanoprost + netarsudiil *vs.* latanoprost 95% usaldusvahemik	**2,3 (1,7; 2,8)**	**2,6 (2,0; 3,2)**	**2,3 (1,8; 2,9)**	**1,7 (1,1; 2,4)**	**1,9 (1,3; 2,5)**	**1,7 (1,1; 2,2)**	**1,5 (0,9; 2,1)**	**1,7 (1,1; 2,3)**	**1,3 (0,7; 1,9)**

Silma siserõhu vähimruutude keskmine igas ajapunktis pärast uuringu algust saadi silma siserõhu algväärtustele kohandatud kovariatsioonanalüüsi abil, võttes aluseks kõigi randomiseeritud osalejate (238 latanoprosti + netarsudiili rühmas, 244 netarsudiili rühmas, 236 latanoprosti rühmas) andmed.

Joonis 2. Uuring 302: keskmine silma siserõhk (mmHg) ravirühmade kaupa ja ravist tingitud erinevus keskmises silma siserõhus



latanoprost + netarsudiil *vs.* netarsudiil 95% usaldusvahemik	**3,4 (2,8; 3,9)**	**2,7 (2,2; 3,2)**	**2,2 (1,7; 2,8)**	**3,2 (2,6; 3,8)**	**2,9 (2,3; 3,4)**	**2,3 (1,8; 2,9)**	**3,6 (3,0; 4,2)**	**2,8 (2,3; 3,4)**	**2,4 (1,9; 2,9)**
latanoprost + netarsudiil *vs.* latanoprost 95% usaldusvahemik	**2,0 (1,5; 2,6)**	**2,4 (1,9; 2,9)**	**1,9 (1,3; 2,4)**	**1,5 (0,9; 2,1)**	**1,9 (1,3; 2,4)**	**1,6 (1,0; 2,1)**	**1,5 (0,9; 2,2)**	**2,0 (1,4; 2,5)**	**1,5 (1,0; 2,1)**

Silma siserõhu vähimruutude keskmine igas ajapunktis pärast uuringu algust saadi silma siserõhu algväärtustele kohandatud kovariatsioonanalüüsi abil, võttes aluseks kõigi randomiseeritud osalejate (245 latanoprosti + netarsudiili rühmas, 255 netarsudiili rühmas, 250 latanoprosti rühmas) andmed.

III faasi uuringutes olid ligikaudu 67% osalejatest latanoprosti + netarsudiili ravirühmas valgenahalised ja 30% mustanahalised või afroameeriklased. Rohkem kui pooled olid vanuses ≥ 65 aastat. Eri rasside või vanuserühmade patsientidel ei täheldatud muid ohutusprofiili erinevusi kui *cornea verticillata* esinemissagedus (vt lõik 4.8).

Uuringutes 301 ja 302 oli lõpuleviimise määr latanoprosti + netarsudiili ja netarsudiili ravirühmas väiksem kui latanoprosti rühmas. Kõrvaltoimete tõttu katkestamise määr oli 3. kuul latanoprosti + netarsudiili koondravirühmas 8,7%, netarsudiili koondrühmas 7,6% ja latanoprosti koondrühmas 1,0%. Kõrvaltoimete tõttu katkestamise määr uuringus 301 oli 12. kuul latanoprosti + netarsudiili ravirühmas 19,7%, netarsudiili rühmas 21,7% ja latanoprosti rühmas 1,7%. Enamik katkestamisi olid seotud okulaarsete nähtudega. Latanoprosti + netarsudiili rühmas oli katkestamisega seotud kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime sidekesta hüpereemia (12. kuul 7,6%). Suurem osa latanoprosti + netarsudiiliga teatatud okulaarsetest kõrvaltoimetest olid kergekujulised.

Uuring 303 oli prospektiivne, topeltmaskeeritud, randomiseeritud, mitmekeskuseline, aktiivraviga kontrollitud, paralleelrühmadega 6-kuuline uuring, milles hinnati latanoprosti + netarsudiili ohutust ja efektiivsust silma siserõhu alandamisel võrreldes bimatoprosti + timolooli kasutamisega 430 uuringus osalejal, kellel oli silma siserõhk kõrgenenud. Uuringus osalejad määrati juhuslikkuse alusel rühmadesse, kellele manustati ligikaudu 180 päeva jooksul pärast väljauhteperioodi ettenähtud

fikseeritud annnusega raviskeemi järgi latanoprosti + netarsudiili üks tilk (218 uuringus osalejat) üks kord ööpäevas igal õhtul mõlemasse silma või võrdlusravimit bimatoprosti + timolooli (212 uuringus osalejat) üks kord ööpäevas igal õhtul mõlemasse silma.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli keskmine silma siserõhk latanoprosti + netarsudiili kasutamisel võrreldes bimatoprosti + timolooliga kindlates ajapunktides 2. nädalal, 6. nädalal ja 3. kuul. Esmane analüüs tehti ravikavatsusliku populatsiooni kohta imputeerimisega Markovi ahelate Monte Carlo (MCMC) meetodil. See analüüs näitas latanoprosti + netarsudiili oftalmilise lahuse mittehalvemust võrreldes bimatoprosti + timolooliga üks kord ööpäevas manustamisel ravikavatsuslikule populatsioonile, erinevuse (latanoprost + netarsudiil – bimatoprost + timolool) 95% usaldusvahemiku ülempiir kõigis 9 ajapunktides 2. nädalast 3. kuuni oli ≤ 1,5 mmHg ja enamikus ajapunktides (9-st 6) ≤ 1,0 mmHg, mis vastas õnnestumise kriteeriumitele. Latanoprosti + netarsudiili üks kord ööpäevas manustamise kliinilise mittehalvemuse läviväärtust võrreldes bimatoprosti + timolooliga üks kord ööpäevas (rühmadevaheline erinevus ≤ 1,5 mmHg) tõestati uuringuplaanile vastaval populatsioonil 8 ajapunktis 9-st (08:00, 10.00 ja 16:00) 2. nädalast kuni 3. kuuni, kasutades MCMC meetodit. Kuid üldist kliinilist mittehalvemust ei saavutatud, sest 6. nädala 08:00 ajapunktis oli 95% usaldusvahemiku ülempiir 1,55. Keskmiselt alanes silma siserõhk päeva jooksul nii latanoprosti + netarsudiili kui ka bimatoprosti + timolooli ravirühmas üldiselt sarnaselt ligikaudu 9,5 mmHg.
Uuringuravi katkestamise üldsagedus ravi ajal tekkinud kõrvaltoime tõttu oli 11,2%. Latanoprosti + netarsudiili üks kord ööpäevas kasutanud rühmas katkestas uuringuravi ravi ajal tekkinud kõrvaltoime tõttu rohkem uuringus osalejaid (20,2%) kui bimatoprosti + timolooli üks kord ööpäevas kasutanud rühmas (1,9%) ning enamik ravi katkestamist põhjustanud ravi ajal tekkinud kõrvaltoimetest olid ravi ajal tekkinud silmaga seotud kõrvaltoimed. Mitte üheski ravirühmas tõsiseid raviga seotud kõrvaltoimeid ei tekkinud ning ohutusprofiil on endiselt kooskõlas teadaoleva latanoprosti + netarsudiili ja/või latanoprosti või netarsudiili ainuravimina kasutamise profiiliga.

Kahjustunud sarvkestaepiteeliga või samaaegsete silmapatoloogiatega (nt pseudoeksfoliatsioon ja pigmendi dispersiooni sündroom) isikutel ei ole latanoprosti + netarsudiili efektiivsus ja ohutus tõestatud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Roclandaga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta silma kõrgenenud siserõhu alandamise näidustusel avatudnurga glaukoomiga või okulaarse hüpertensiooniga patsientidel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Netarsudiili ja selle aktiivse metaboliidi AR-13503 süsteemset ekspositsiooni hinnati 18 tervel uuritaval pärast netarsudiili 200 mikrogrammi/ml toopilist manustamist üks kord ööpäevas (üks tilk hommikul kummassegi silma) 8 päeva jooksul. Pärast ravimi manustamist 1. ja 8. päeval ei esinenud netarsudiili mõõdetavaid plasmakontsentratsioone (kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*, LLOQ) 0,100 ng/ml). Täheldati ainult ühte aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsiooni: 0,11 ng/ml ühel uuringuosalisel 8. päeval 8 tundi pärast manustamist.

Latanoprost (molekulmass 432,58) on isopropüülester, ravimi inaktiivne eelvorm, mis pärast hüdrolüüsumist latanoprosti happeliseks vormiks muutub bioloogiliselt aktiivseks. Eelravim imendub hästi läbi sarvkesta ja kogu toimeaine, mis siseneb silma vesivedelikku, hüdrolüüsitakse sarvkesta läbimisel. Inimuuringud näitavad, et maksimaalne kontsentratsioon vesivedelikus saabub pärast toopilist manustamist ligikaudu kahe tunni pärast. Pärast latanoprosti toopilist manustamist ahvidele jaotus see peamiselt silma eesmises segmendis, sidekestades ja silmalaugudes. Ainult tühine osa latanoprostist jõuab silma tagumisse segmenti.

Biotransformatsioon

Pärast toopilist manustamist silma metaboliseerivad esteraasid netarsudiili silmas aktiivseks metaboliidiks AR-13503.

Latanoprosti happeline vorm silmas praktiliselt ei metaboliseeru. Ravimi peamine metabolism toimub maksas. Inimesel on poolväärtusaeg plasmas 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 ning need metaboliidid väljutatakse peamiselt uriiniga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Netarsudiil

Netarsudiili farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel.

Netarsudiili intravenoossel manustamisel tiinetele rottidele ja küülikutele organogeneesi ajal ei ilmnenud kahjulikke embrüofetaalseid toimeid kliiniliselt asjakohaste süsteemsete ekspositsioonide korral. Tiinetel rottidel ei avaldanud annus 0,1 mg/kg ööpäevas kahjulikku toimet emasloomale ega loodetele, samas annusega 0,3 mg/kg ööpäevas ja rohkem sagenes loodete implantatsioonijärgne surm ning vähenes loodete elujõulisus. Tiinetel küülikutel ei avaldanud annus 3 mg/kg ööpäevas kahjulikku toimet emasloomale ega loodetele, samas annusega 5 mg/kg ööpäevas sagenes loodete implantatsioonijärgne surm ning vähenes loodete kehamass.

Pikaajalisi loomkatseid netarsudiili kartsinogeense potentsiaali hindamiseks ei ole tehtud.

Netarsudiil ei olnud mutageenne bakteriaalse mutatsiooni testis, hiire lümfoomi testis ega roti mikrotuuma testis.

Modifitseeritud 3T3 NRU-PT *in vitro* katses, kus lainepikkust UVB-valguse hõlmamiseks suurendati, leiti, et netarsudiilil ja selle aktiivsel metaboliidil AR-13503 on võimalik fototoksiline potentsiaal.

Latanoprost

Latanoprosti okulaarset, samuti süsteemset toksilisust on uuritud mitmel loomaliigil. Üldiselt on latanoprost hästi talutav ja laia ohutusvahemikuga: süsteemset toksilisust põhjustav annus on vähemalt 1000 korda suurem kui kliiniliselt kasutatav okulaarne annus. On näidatud, et ahvidele anesteesiata intravenoosselt manustatud latanoprosti suured annused, ligikaudu 100 korda suuremad kui kliiniliselt kasutatav annus kilogrammi kehamassi kohta, suurendavad hingamissagedust, mis tõenäoliselt viitab lühiajalisele bronhokonstriktsioonile. Loomkatsetes ei ole leitud, et latanoprostil oleks sensibiliseerivaid omadusi.

Küülikutel või ahvidel ei ole silmas toksilisi toimeid täheldatud annustega kuni 100 mikrogrammi ööpäevas silma kohta (kliiniliselt kasutatav annus on ligikaudu 1,5 mikrogrammi ööpäevas silma kohta). Kuid on leitud, et latanoprost kutsub ahvidel esile vikerkesta pigmenteerumise. Pigmenteerumise mehhanismiks tundub olevat melaniini sünteesi suurenemine vikerkesta melanotsüütides, kuid proliferatiivseid muutusi seejuures ei täheldatud. Vikerkesta värvuse muutus võib olla püsiv.

Kroonilise silmatoksilisuse uuringutes põhjustas latanoprosti manustamine silma annuses 6 mikrogrammi ööpäevas silma kohta ka silmapilu laienemist. See toime on pöörduv ja esineb annuste korral, mis ületavad kliiniliselt kasutatavad annused. Seda toimet ei ole inimestel täheldatud.

Latanoprostiga läbi viidud pöördmutatsiooni testid bakteritel, geenimutatsioonid hiire lümfoomis ja hiire mikrotuumade testid andsid negatiivseid tulemusi. *In vitro* täheldati inimese lümfotsüütides kromosoomide aberratsioone. Samasuguseid toimeid täheldati prostaglandiiniga F2α, mis on organismis loomulikult toodetav prostaglandiin, ja see näitab, et tegemist on ravimiklassile omase toimega.

Täiendavad mutageensuse uuringud plaanivälise DNA sünteesi testiga rottidel *in vitro* / *in vivo* olid negatiivsed ja näitavad, et latanoprostil ei ole mutageenset toimet. Kartsinogeensuse uuringud hiirtel ja rottidel olid negatiivsed.

Latanoprost ei mõjutanud loomkatsetes isas- ja emasloomade fertiilsust. Embrüotoksilisuse uuringus rottidel ei täheldatud latanoprosti intravenoossel manustamisel (annustes 5, 50 ja 250 mikrogrammi/kg ööpäevas) embrüotoksilist toimet. Kuid küülikutel kutsus latanoprost annustes 5 mikrogrammi/kg ööpäevas ja rohkem esile lootesurma.

Annus 5 mikrogrammi/kg ööpäevas (ligikaudu 100 korda suurem kui kliiniliselt kasutatav annus) põhjustas märkimisväärset embrüofetaalset toksilisust, mida iseloomustas hilise resorptsiooni ja abortide esinemissageduse suurenemine ning loodete kehamassi vähenemine.

Teratogeenset potentsiaali ei ole kindlaks tehtud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensalkooniumkloriid
Mannitool
Boorhape
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.
Pärast pudeli esmast avamist: 4 nädalat. Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida originaalkarbis valguse ees kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Roclanda tarnitakse läbipaistvas väikese tihedusega polüetüleenist pudelis (2,5 ml lahust 4 ml pudelis), millel on läbipaistmatust valgest väikese tihedusega polüetüleenist tilguti ja suletud läbipaistmatust valgest polüpropüleenist keeratava korgi ja rikkumisvastase vahendiga.

Pappkarbis on üks või kolm pudelit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/ MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 7. jaanuar 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
http://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Santen Oy
Kelloportinkatu 1
33100 Tampere
Soome

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Roclanda 50 mikrogrammi/ml + 200 mikrogrammi/ml silmatilgad, lahus
latanoprost + netarsudiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml lahust sisaldab 50 mikrogrammi latanoprosti ja 200 mikrogrammi netarsudiili (mesilaadina).

3. ABIAINED

Bensalkooniumkloriid, boorhape, mannitool, naatriumhüdroksiid, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Silmatilgad, lahus
1 × 2,5 ml
3 × 2,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Okulaarne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Hävitage allesjäänud lahus 4 nädalat pärast esmakordset avamist. Pärast esmast avamist hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Avamiskuupäev: _____
Avamiskuupäev (1): _____
Avamiskuupäev (2): _____
Avamiskuupäev (3): _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Hoida originaalkarbis, valguse ees kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Soome

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Roclanda

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Roclanda 50 µg/ml + 200 µg/ml silmatilgad, lahus
latanoprost./netarsudil.
Okulaarne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2,5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Roclanda 50 mikrogrammi/ml + 200 mikrogrammi/ml silmatilgad, lahus
latanoprost + netarsudiil

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Roclanda ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Roclanda kasutamist
3. Kuidas Roclandat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Roclandat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Roclanda ja milleks seda kasutatakse

Roclanda sisaldab toimeaineid latanoprosti ja netarsudiili. Latanoprost kuulub prostaglandiini analoogideks nimetatud ravimite rühma. Netarsudiil kuulub Rho-kinaasi inhibiitoriteks nimetatud ravimite rühma. Need vähendavad eri viisidel silmasisest vedelikukogust, alandades sellega silmarõhku.

Roclandat kasutatakse silmarõhu alandamiseks täiskasvanutel, kellel on silmahaigus glaukoom (rohekae) või kellel on rõhk silmades kõrgenenud. Kui silma siserõhk on liiga kõrge, võib see nägemist kahjustada.

2. Mida on vaja teada enne Roclanda kasutamist

Roclandat ei tohi kasutada
- kui olete latanoprosti või netarsudiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Roclanda kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui arvate, et teie kohta kehtib mõni järgnevast:
- kui teil on kuivad silmad;
- kui teil on raske astma või kui teie astma ei allu hästi ravile;
- kui teil on praegu või on olnud silma viirusnakkus, mille tekitaja on lihtohatise viirus (*herpes simplex*).

Ärge kasutage Roclandat rohkem kui üks kord ööpäevas, sest siis võib tekkida rohkem kõrvaltoimeid.

Teatage oma arstile, kui selle ravimi kasutamise ajal teie nägemine halveneb või tekib silmavalu. See võib olla tingitud silma läbipaistva väliskihi teatud tüüpi tursest (sarvkesta retikulaarne epiteeli ödeem). Sellest kõrvaltoimest on teatatud pärast selle ravimi manustamist patsientidele, kellel on teatud riskitegurid, sealhulgas varasem silmaoperatsioon. Pärast ravimi ärajätmist see tavaliselt möödub.

Lapsed ja noorukid
Lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei tohi Roclandat kasutada, sest selle ohutus ja efektiivsus selles vanuserühmas ei ole teada.

Muud ravimid ja Roclanda
Roclandal võib olla koostoimeid teiste ravimitega. Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, eriti selliseid, mis sisaldavad muud latanoprosti taolist prostaglandiini analoogi.

Rasedus ja imetamine
Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Roclandat ei tohi kasutada, kui olete rase.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Kohe pärast Roclanda kasutamist võib teie nägemine olla ähmane või häirunud. Ärge juhtige autot ega töötage masinatega enne, kui nägemine on selginenud.

Roclanda sisaldab bensalkooniumkloriidi
Bensalkooniumkloriid võib absorbeeruda pehmetesse kontaktläätsedesse ja muuta nende värvust. Eemaldage kontaktläätsed enne ravimi manustamist ja pange tagasi 15 minutit pärast manustamist.

Bensalkooniumkloriid võib põhjustada silmaärritust, eriti kui teil on kuivsilmsus või sarvkesta (silma eesmine läbipaistev osa) kahjustus. Kui tunnete ravimi kasutamise järgselt silmas ebamugavust, kipitust või valu, konsulteerige arstiga.

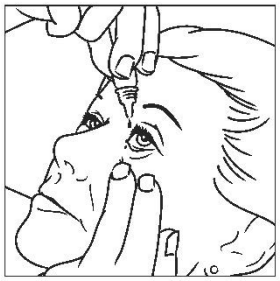
3. Kuidas Roclandat kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kasutage Roclandat ainult silmaraviks (okulaarne kasutus).

Soovitatav annus on üks tilk haigesse silma üks kord ööpäevas õhtuti. Kasutage ravimit iga päev ligikaudu samal kellaajal. Ärge kasutage seda rohkem kui üks kord ööpäevas.

Kuidas kasutada



- Enne kasutamist peske käed.
- Pudeli avamisel või sulgemisel ärge puudutage tilgutiotsa sõrmedega. See võib silmatilgad saastada.

- Keerake pudeli kork ära ja asetage kork puhtale pinnale külili. Hoidke pudelist kinni ja ärge laske tilgutil millegi vastu puutuda.
- Hoidke pudelit pöidla ja sõrmede vahel ning keerake pudel alaspidi.
- Kallutage pea taha.
- Tõmmake alumine silmalaug puhta sõrmega allapoole, nii et silmalau ja silmamuna vahele moodustub „tasku“. Sinna tulebki ravim tilgutada.
- Asetage tilgutiots silma lähedale. Vajaduse korral tehke seda peegli ees.
- Ärge puudutage tilgutiotsaga silma, silmalaugu, silma ümbrust ega midagi muud. See võib silmatilgad saastada.
- Pigistage pudelit õrnalt, et tilgutada silma üks tilk Roclandat.
- Iga kord tilgutage silma ainult üks tilk. Kui tilk läheb silmast mööda, proovige uuesti.
- Suruge sõrm nina kõrval silmanurgale. Hoidke survet 1 minuti jooksul, hoides samal ajal silma kinni.
- **Kui ravimit tuleb tilgutada mõlemasse silma**, korrake samu toiminguid teise silma puhul, kuni pudeli sulgemiseni.
- Pudeli sulgemiseks keerake pudelikork peale tagasi.
- Tilkade valguse eest kaitsmiseks pange pudel järgmise kasutuskorrani tagasi karpi.

Kui kasutate ka muid silmatilku, oodake pärast nende kasutamist vähemalt 5 minutit ja alles seejärel kasutage Roclandat. Kui kasutate silmasalvi, kasutage seda viimasena.

Kui te kasutate Roclandat rohkem, kui ette nähtud
Loputage silma sooja veega. Ärge tilgutage ravimit silma enne järgmist plaanikohast annust.

Kui te unustate Roclandat kasutada
Jätkake järgmise plaanikohase annusega. Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.
Ärge tilgutage haigesse silma rohkem ravimit kui üks tilk ööpäevas.

Kui te lõpetate Roclanda kasutamise
Ärge lõpetage Roclanda kasutamist ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata. Kui lõpetate Roclanda kasutamise, on silma siserõhk reguleerimata ja see võib põhjustada nägemiskaotuse.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Roclanda ning ainult latanoprosti ja netarsudiili sisaldavate ravimite kasutamisel on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

- **Väga sage (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)**
  - *Toimed silmale:*
    - silma punetus; peenladestused silma esiosas ja valu kohas, kuhu tilgutati; pruuni pigmendi koguse järkjärguline suurenemine silma värvilises osas (vikerkestas), mille tulemusel silmavärvus muutub; silmaripsmete järkjärguline tumenemine (pigmenteerumine), pikenemine, paksenemine ja tihenemine.
- **Sage (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)**
  - *Toimed silmale:*
    - silmapõletik või -infektsioon; silmakuivus või silmapinnal oleva vedelikukile väikesed vigastused; rähm; silmalaugude sügelus; silmade hägusus ja kerge nägemislangus; silmavalu; tunne, nagu oleks silmas puru või võõrkeha; üldine silmapunetus varsti pärast ravimi tilgutamist; punetavad täpid või laigud silmas; allergilisest reaktsioonist põhjustatud konjunktiviit (silmapõletik või

väljapaistvad veresooned); silmad jooksevad vett; silmaümbruse turse; koorikud silmalaul; nägemise ähmastumine.
    - *Üldised kõrvaltoimed:*
        - näonaha punetus või sügelus.
- **Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)**
    - *Toimed silmale:*
        - silmasisese vedeliku rõhu suurenemine; silma värvilise osa (vikerkesta) põletik; vikerkesta ettevõlvumine; silma pinda katva läbipaistva kihi suurenenud voldilisus alalauga ühinemise kohas; pimesus; ähmastunud, kaheli või halode nägemine; pisarajuha ummistus; väikesed värvunud laigud silmapinnal; silmalau kuivus; silmalau näärmete põletikust tingitud silmakuivus; silmaallergia; läikiv/klaasjas silm; silma väsimus, tuimus või põletustunne; alalau ebanormaalne väljapöördumine; ripsmete väljalangemine; diabeediga seotud silmahaigus; suurenenud valgustundlikkus; launaha värvimuutus.
    - *Kõrvaltoimed mujal organismis:*
        - ninakinnisus; ninaverejooks; ebamugavustunne ja valu ninas; peavalu; pearinglus; iiveldus, oksendamine; nahapunetus või -sügelus; nahakuivus; naha paksenemine; lihasevalu või -spasm või -nõrkus; liigesevalu; lõualuuvalu; nahamarrastus; kõhrepõletik; rindkerevalu (stenokardia); tajutavad südamelöögid (südamepekslemine); astma; õhupuudus (düspnoe).
- **Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)**
    - *Toimed silmale:*
        - paistetus või kriimustus koos silmapinna kahjustusega; silmaümbruse paistetus (periorbitaalne ödeem); ripsmete vales suunas kasvamine või ripsmete lisarida; silmapinna armistumine; vedelikuga täidetud piirkond silma värvilises osas (iirise tsüst); nahareaktsioonid silmalaugudel; silmalaugude naha tumenemine; lihtohatise viiruse (*herpes simplex'* i viirus, HSV) põhjustatud silma viirusnakkus.
    - *Kõrvaltoimed mujal organismis:*
        - astma ägenemine; tugev nahasügelus.
- **Väga harv (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10 000-st)**
    - *Toimed silmale:*
        - silmade „aukuvajumine“ (silmalau vao süvenemine).
    - *Kõrvaltoimed mujal organismis:*
        - stenokardia ägenemine südamehaigusega patsientidel.
- **Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)**
    - *Toimed silmale:*
        - silma läbipaistva väliskihi turse (sarvkesta retikulaarne epiteeli ödeem).

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Roclandat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata pudel: hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Pärast esmast avamist: hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse ees kaitstult.

Infektsioonide ennetamiseks tuleb pudel 4 nädalat pärast esmast avamist hävitada ja võtta kasutusele uus pudel.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Roclanda sisaldab
- Toimeained on latanoprost ja netarsudiil. Lahuse üks ml sisaldab 50 mikrogrammi latanoprosti ja 200 mikrogrammi netarsudiili (mesilaadina)..
- Muud abiained on bensalkooniumkloriid (vt lõik 2 „Roclanda sisaldab bensalkooniumkloriidi“), mannitool, boorhape, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi.

Kuidas Roclanda välja näeb ja pakendi sisu
Roclanda on selge vedel silmatilkade lahus plastpudelis. Igas pudelis on 2,5 ml ravimit ja igas pakendis on üks või kolm keeratava korgiga pudelit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja
Santen Oy
Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Soome

Tootja
Santen Oy
Kelloportinkatu 1, 33100 Tampere, Soome

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien
Santen Oy
Tél/Tel: +32 (0) 24019172

България
Santen Oy
Тел.: +359 (0) 888 755 393

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

Danmark
Santen Oy
Tlf: +45 898 713 35

Deutschland
Santen GmbH
Tel: +49 (0) 3030809610

Eesti
Santen Oy
Tel: +372 5067559

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

Lietuva
Santen Oy
Tel: +370 37 366628

Luxembourg/Luxemburg
Santen Oy
Tél/Tel: +352 (0) 27862006

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

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

Nederland
Santen Oy
Tel: +31 (0) 207139206

Norge
Santen Oy
Tlf: +47 21939612

Österreich
Santen Oy
Tel: +43 (0) 720116199

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

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)

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet latanoprosti + netarsudiili perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Arvestades kirjandusest ja spontaansetest teatistest saadaval olevaid andmeid, sealhulgas mõnel juhul lähedast ajalist suhet ja kõrvaltoime möödumist pärast ravimi ärajätmist, ning pidades silmas tõenäolist toimemehhanismi, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee põhjuslikku seost latanoprosti + netarsudiili ja sarvkesta retikulaarse epiteeli ödeemi vahel vähemalt piisavalt tõenäoliseks. Seetõttu jõudis ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldusele, et latanoprosti + netarsudiili sisaldavate ravimite ravimiteabes tuleb teha sellekohased muudatused.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovituse, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovituse alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Latanoprosti + netarsudiili kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et latanoprosti + netarsudiili sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovitab muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.