

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Näin voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rhokiinsa 200 mikrogrammaa/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää netarsudiilimesylaattia määrän, joka vastaa 200 mikrogrammaa netarsudiilia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra liuosta sisältää 150 mikrogrammaa bentsalkoniumkloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos (silmatipat).

Kirkas liuos, pH 5 (suunnilleen).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rhokiinsa on tarkoitettu kohonneen silmänpaineen (IOP) alentamiseen primaarista avokulmaglaukoomaa tai okulaarista hypertensiota sairastaville aikuispotilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

Rhokiinsa-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

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

Antotapa

Silmän pinnalle.

Tietoja erityisesti netarsudiiliin liittyvistä mahdollisista yhteisvaikutuksista ei ole tällä saatavilla (ks. kohta 4.5). Jos netarsudiilia käytetään samanaikaisesti muiden paikallisesti silmään annosteltavien lääkevalmisteiden kanssa, on lääkevalmisteiden antovälin oltava vähintään viisi (5) minuuttia. Netarsudiilin vasodilatoivien ominaisuuksien takia muut silmätipat on annettava ensin. Silmävoiteet annostellaan viimeiseksi.

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

Silmätippapullon kärjen koskettamista silmään, ympäröiviin rakenteisiin, sormiin tai muihin pintoihin on vältettävä liuoksen kontaminoitumisen välttämiseksi. Kontaminoituneen liuoksen käyttö voi 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

Silmävaikutukset

Kahdesti vuorokaudessa annostus ei ole hyvin siedetty, eikä sitä suositella. Kahdesti vuorokaudessa annosteltu netarsudiili pienensi silmänpainetta hieman enemmän, mutta sen turvallisuusprofiili oli vähemmän suotuisa, minkä osoittaa silmän haittavaikutusten suurempi esiintyvyys ja vaikeusaste. Kahdesti vuorokaudessa annostukseen liittyi myös suurempi haittavaikutuksista johtuva keskeyttämisprosentti (53,8 %) 12 kuukauden tutkimuksen aikana. Siksi netarsudiilin annostus kerran vuorokaudessa on suositeltavaa.

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.

Netarsudiilin tehoa yli 12 kuukauden käytössä ei ole tutkittu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja netarsudiilin käytöstä raskaana oleville naisille. Raskauden aikaisia vaikutuksia ei ole odotettavissa, sillä systeeminen altistus netarsudiilille on merkityksetöntä (ks. kohta 5.2). Laskimoon annetulla valmisteella tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia kliinisesti merkittäväällä pitoisuuksilla (ks. kohta 5.3). Rhokiinsa-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa netarsudiililla.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö netarsudiili tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vaikkei vaikutuksia rintaruokittuun vastasyntyneeseen/imeväiseen ole odotettavissa, sillä systeeminen altistus netarsudiilille on merkityksetöntä, ei kuitenkaan merkittäviä kliinisiä tietoja ole saatavilla (ks. kohta 5.2). On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Rhokiinsa-hoito tai pidättäydytäänkö siitä ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja netarsudiilin vaikutuksista miesten tai naisten hedelmällisyyteen ei ole. Vaikutuksia ei ole kuitenkaan odotettavissa, sillä systeeminen altistus netarsudiilille on merkityksetöntä (ks. kohta 5.2).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Rhokiinsa-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos näkö hämärtyy tilapäisesti tippoja silmään tiputettaessa, potilaan on odotettava näön kirkastumista, ennen kuin hän ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisin havaittu silmän haittavaikutus on sidekalvon verekkyyys, jota raportoitiin esiintyneen 51 %:lla potilaista. Muita raportoituja silmän haittavaikutuksia ovat pyörresarveiskalvo (17 %), tiputuspaikan kipu (17 %) ja sidekalvon verenvuoto (8 %). Myös tiputuspaikan punoitusta (8 %), sarveiskalvon värjäytymistä (7 %), näön hämärtymistä (6 %), lisääntynyttä kyyneleritystä (6 %) ja silmäluomen punoitusta (5 %) raportoitiin.

Taulukko haittavaikutuksista

Kerran päivässä annostellun netarsudiilin käyttöön on raportoitu liittyvän seuraavia haittavaikutuksia. Haittavaikutukset luokitellaan seuraavan käytännön mukaisesti: 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 ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	yliherkkyys
Hermosto	Yleinen	päänsärky
	Melko harvinainen	huimaus, näkökenttäpuutokset
Silmät	Hyvin yleinen	sidekalvon verekkyyys ¹ , pyörresarveiskalvo ¹ , tiputuspaikan kipu
	Yleinen	sidekalvon verenvuoto, näön hämärtyminen, kyynelvuodon lisääntyminen, silmäluomen punoitus, silmän kutina, silmän ärsytys, huonontunut näöntarkkuus, silmäluomien turvotus, pisteinen sarveiskalvotulehdus, sidekalvon turvotus, vierasesineen tunne silmässä, sidekalvontulehdus, allerginen sidekalvontulehdus,

Elinluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
		valonarkuus, silmäluomen kutina, silmäkipu, sarveiskalvon samentuma, kuivasilmäisyys, rähmä, tiputuspaikan punoitus, tiputuspaikan epämukavuus, tiputuspaikan kutina, sarveiskalvon värjäymä, kohonnut silmänpaine
	Melko harvinainen	silmän verekkyyys, silmäluomitulehdus, sarveiskalvosairaus, silmäluomen reunan karstoittuminen, silmäallergia, sidekalvon follaikkelit, epämiellyttävä tunne silmässä, silmän turvotus, sarveiskalvon saostumat, silmäluomisairaus, Meibomin rauhasen toimintahäiriö, sarveiskalvon pigmentaatio, kaksoiskuvat, luomenreunan uloskäntymä, linssin samentuma, ei-infektioosi sidekalvontulehdus, poikkeava tunne silmässä, silmien väsyminen, episkleeran verekkyyys, valorenkaiden näkeminen, sarveiskalvotulehdus, taittovirhe, etukammion valotie, etukammiotulehdus, sokeus, sidekalvon ärsytys, sidekalvolaskos, diabeettinen retinopatia, silmäluomien ekseema, silmäluomien ihon kuivuus, glaukooma, silmäripsien kasvu, värikanalon kiinnikkeet, värikanalon pullistuma, värikanalotulehdus, okulaarinen hypertensio, näkökyvyn heikkeneminen, sarveiskalvodystrofia, tiputuspaikan rikantunne, tiputuspaikan ärsytys, lasittuneet silmät, väsymys, tiputuspaikan kuivuus, tiputuspaikan turvotus, tiputuspaikan parestesia, sidekalvon värjäymä, näköhermonpään cup/disc-suhteen suureneminen, madaroosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	epämukava tunne nenässä, nenäkipu

Elinluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	allerginen ihottuma, kosketusihottuma, jäkälöityminen, petekiat
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	polykondriitti
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Melko harvinainen	ekskoriaatio

¹ Ks. lisätietoja kohdasta *Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sidekalvon verekkyyς

Sidekalvon verekkyyς oli yleisin kliinisissä lääketutkimuksissa raportoitu netarsudiiliin liittyvä haittavaikutus. Se liittyy Rho-kinaasin estäjien lääkeluokan vasodilaatiovaikutukseen. Sidekalvon verekkyyς oli tyypillisesti vaikeusasteeltaan lievää ja satunnaista. Suhteellisen pienellä joukolla tutkittavista esiintyi kuitenkin keskivaikeaa tai vaikeaa verekkyyttä, ja he keskeyttivät tutkimuksen tämän haittavaikutuksen takia (6 % tutkittavista faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa).

Pyörresarveiskalvo

Pyörresarveiskalvo ilmeni noin 20 %:lla potilaista kontrolloiduissa faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa. Netarsudiilihoitoa saaneilla potilailla havaittu pyörresarveiskalvo todettiin ensimmäisen kerran neljän viikon kohdalla päivittäisessä annostelussa. Tämä haittavaikutus ei aiheuttanut mitään ilmeisiä näön toiminnallisia muutoksia potilailla. Suurin osa pyörresarveiskalvotapauksista hävisi hoidon lopettamisen jälkeen. Pyörresarveiskalvon esiintyvyys oli suurempaa tietyillä potilasjoukoilla: iäkkäät (≥ 65 -vuotiaat) verrattuna ei-ikäkkäät (24,8 vs. 15,9 %); miehet verrattuna naiset (24,4 vs. 18,4 %); valkoihoiset verrattuna muut etniset taustat (25,6 vs. 7,0 %).

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät tutkittavat

Pyörresarveiskalvoa lukuun ottamatta (ks. edellä) Rhokiinsa-valmisteen turvallisuusprofiilissa ei ole havaittu eroja < 65 -vuotiaiden tutkittavien tai ≥ 65 -vuotiaiden tutkittavien välillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Systemisen altistuksen netarsudiilille on osoitettu olevat merkityksetöntä paikallisesti silmään annostuksen jälkeen. Jos tapahtuu netarsudiilin paikallinen yliannostus, silmä(t) voidaan huuhdella vesijohtovedellä. Yliannostuksen hoito käsittää tukea antavan ja oireenmukaisen hoidon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmätautien lääkkeet, glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet, ATC-koodi: S01EX05

Vaikutusmekanismi

Netarsudiilin, joka on Rho-kinaasin estäjä, uskotaan vähentävän silmänpainetta lisäämällä kammionesteen ulosvirtausta. Eläimillä ja ihmisillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että pääasiallinen vaikutusmekanismi on ulosvirtauksen lisääntyminen trabekkelisolujen kautta. Nämä tutkimukset viittaavat myös siihen, että netarsudiili pienentää silmänpainetta vähentämällä kovakalvon laskimopainetta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa faasin 3 kliinisessä monikeskustutkimuksessa verrattiin kerran vuorokaudessa annosteltavan netarsudiilin ja kahdesti vuorokaudessa annosteltavan 0,5-prosenttisen timololimaleaatin tehoa ja turvallisuutta silmänpaineen alentamisessa yhteensä 708 potilaalla, joilla oli avokulmaglaukooma tai okulaarinen hypertensio. Tutkimukseen osallistujien mediaani-ikä oli 65,5 vuotta (vaihteluväli 18–91 vuotta).

Tutkimus suunniteltiin osoittamaan kerran vuorokaudessa iltaisin annosteltavan netarsudiilin huonommuudettomuus (non-inferiority) verrattuna kahdesti vuorokaudessa annosteltavaan 0,5-prosenttiseen timololimaleaattiin potilailla, joiden silmänpaine lähtötilanteessa oli > 20 mmHg mutta < 25 mmHg. Tehon ensisijaisena mittana oli keskimääräinen silmänpaine kunakin yhdeksänä mittausajankohtana mitattuna klo 8.00, 10.00 ja 16.00 päivinä 15, 43 ja 90. Huonommuudettomuuden marginaali oli keskimääräisen silmänpaineen ero $\leq 1,5$ mmHg kaikkina mittausajankohtina kaikilla käynneillä kolmen kuukauden aikana ja $\leq 1,0$ mmHg useimpina näistä ajankohdista. Kerran vuorokaudessa annostellun netarsudiilin aikaansaama silmänpaineen aleneminen ei ollut huonompi kuin kahdesti vuorokaudessa annostellun 0,5-prosenttisen timololin vaikutus potilailla, joiden silmänpaine lähtötilanteessa oli < 25 mmHg (taulukko 1). Tehoa tutkittiin myös potilailla, joiden silmänpaine lähtötilanteessa oli ≥ 25 mmHg mutta < 30 mmHg. Netarsudiilin osoitettiin alentaneen silmänpainetta kliinisesti merkittävästi kaikkina mittausajankohtina, mutta sen huonommuudettomuutta timololiin verrattuna ei kuitenkaan osoitettu tässä tutkimusjoukossa, jonka silmänpaine lähtötilanteessa oli ≥ 25 mmHg mutta < 30 mmHg (taulukko 2).

Taulukko 1: Keskimääräinen silmänpaine käyntikerroittain: PP-potilasjoukko, joiden lähtötilanteen silmänpaine < 25 mmHg

Tutkimuskäynti ja ajankohta		Netarsudiili 0,02 % kerran vuorokaudessa		Timololi 0,5 % kahdesti vuorokaudessa		Ero (95 %:n luottamusväli) netarsudiili – timololi
		N	Silmänpaine	N	Silmänpaine	
Lähtötilanne	08:00	186	22,40	186	22,44	
	10:00	186	21,06	186	21,27	
	16:00	186	20,69	186	20,69	
Päivä 15	08:00	184	17,68	183	17,51	0,17 (-0,43; 0,77)
	10:00	181	16,55	183	16,71	-0,16 (-0,73; 0,41)
	16:00	181	16,32	183	16,92	-0,60 (-1,16; -0,04)
Päivä 43	08:00	177	17,84	183	17,60	0,25 (-0,34; 0,83)
	10:00	177	16,75	182	16,98	-0,22 (-0,82; 0,37)
	16:00	176	16,57	182	16,67	-0,10 (-0,66; 0,46)
Päivä 90	08:00	167	17,86	179	17,29	0,56 (-0,02; 1,15)
	10:00	166	16,90	179	16,69	0,21 (-0,37; 0,79)
	16:00	165	16,73	179	16,80	-0,07 (-0,68; 0,55)

Taulukko 2: Keskimääräinen silmänpaine käyntikerroittain: PP-potilasjoukko, joiden lähtötilanteen silmänpaine ≥ 25 mutta < 30 mmHg

Tutkimuskäynti ja ajankohta		Netarsudiili 0,02 % kerran vuorokaudessa		Timololi 0,5 % kahdesti vuorokaudessa		Ero (95 %:n luottamusväli) netarsudiili – timololi
		N	Silmänpaine	N	Silmänpaine	
Lähtötilanne	08:00	120	26,30	130	25,96	
	10:00	120	25,18	130	24,91	

	16:00	120	24,48	130	23,99	
Päivä 15	08:00	118	21,57	129	20,15	1,42 (0,51; 2,34)
	10:00	116	20,09	129	19,34	0,75 (-0,15; 1,64)
	16:00	116	20,01	129	19,17	0,83 (0,00; 1,67)
Päivä 43	08:00	112	21,99	127	19,84	2,14 (1,16; 3,13)
	10:00	109	20,33	127	19,19	1,15 (0,30; 1,99)
	16:00	109	20,03	127	19,63	0,41 (-0,47; 1,29)
Päivä 90	08:00	94	21,71	121	19,91	1,79 (0,74; 2,85)
	10:00	93	20,80	120	18,95	1,85 (0,89; 2,81)
	16:00	93	20,31	120	18,94	1,37 (0,46; 2,28)

Netarsudiilin turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa, mukaan lukien neljässä hyvin kontrolloidussa faasin 3 tutkimuksessa.

Faasin 3 tutkimuksissa netarsudiilihoitoryhmissä mukana olleista noin 75 % oli valkoihoisia ja 24 % mustaihoisia tai afrikkalaistaustaisia amerikkalaisia. Yli puolet oli iältään \geq 65-vuotiaita. Pyörresarveiskalvon ilmaantuvuutta lukuun ottamatta turvallisuusprofiilissa ei havaittu muita eroja etnisten taustojen tai ikäryhmien välillä (ks. kohta 4.8).

Faasin 3 tutkimuksissa loppuun asti olleiden tutkittavien osuus oli pienempi netarsudiiliryhmässä kuin timololimaleaattiryhmässä. Tutkimuksista poissuljettiin tutkittavat, joilla tiedettiin olevan vasta-aiheita tai timololiyliherkkyys. Haittavaikutuksista johtuva keskeyttämisprosentti oli 19,3 % netarsudiilihoitoa saaneessa ryhmässä, kun taas timololimaleaattiryhmässä se oli 1,7 %. Suurin osa netarsudiiliryhmän keskeytyksistä liittyi silmän haittavaikutuksiin, kun taas suurin osa timololiryhmän keskeytyksistä liittyi muihin kuin silmän haittavaikutuksiin. Useimmin raportoidut keskeyttämiseen liittyneet haittavaikutukset Rhokiinsa-ryhmissä olivat sidekalvon verekkyyden (5,8 %), pyörresarveiskalvo (3,7 %) ja näön hämärtyminen (1,4 %). Verekkyyden ja näön hämärtyksen tapaukset olivat luonteeltaan satunnaisia.

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 velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Rhokiinsa-valmisteen käytöstä kohonneen silmänpaineen vähentämisessä primaarista avokulmaglaukoomaa tai okulaarista hypertensiota sairastavilla potilailla kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Netarsudiilin ja sen aktiivisen metaboliitin AR-13503:n systeeminen altistus arvioitiin 18 terveellä tutkittavalla sen jälkeen, kun netarsudiilia oli annettu paikallisesti silmään kerran vuorokaudessa (yksi tippa kumpaankin silmään aamuisin) kahdeksan päivän ajan. Plasmassa ei ollut havaittavia netarsudiilipitoisuuksia (määrityksen alaraja (LLOQ) 0,100 ng/ml) annoksen annostelun jälkeen päivinä 1 ja 8. Vain yhdellä potilaalla havaittiin kerran aktiivisen metaboliitin pitoisuus 0,11 ng/ml plasmassa päivänä 8 kahdeksan tuntia annoksen annostelun jälkeen.

Biotransformaatio

Paikallisesti silmään annosteltu netarsudiili metaboloituu esteraasien avulla silmässä aktiiviseksi metaboliitiksi AR-13503:ksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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. Tiineille rotille annettu annos, joka oli vähintään 0,3 mg/kg/vrk (1000 kertaa suositeltua silmäannosta suurempi), lisäsi alkion kiinnittymisen jälkeisiä keskenmenoja ja heikensi sikiön elinkelpoisuutta. Tiineille kaniineille annettu annos, joka oli vähintään 3 mg/kg/vrk (10 000 kertaa suositeltua silmäannosta suurempi), lisäsi alkion kiinnittymisen jälkeisiä keskenmenoja ja alensi sikiön 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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Avattu pullo: 4 viikkoa pullon avaamisen jälkeen. Älä säilytä yli 25 °C.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C) avaamiseen saakka.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Rhokiinsa toimitetaan sterilissä, läpinäkymättömässä, valkoisessa, matalatiheyksisestä polyeteenistä valmistetussa pullossa (4 ml:n pakkauksessa 2,5 ml liuosta), jossa on valkoisella polypropeenikorkilla ja avaamattomuuden osoittavalla sinetillä varustettu kärki.

Kartonkipakkaus sisältää 1 pullon.

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/1/19/1400/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19/11/2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <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.

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 sovittujen 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

Rhokiinsa 200 mikrogrammaa/ml silmätipat, liuos
netarsudiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra liuosta sisältää netarsudiilimesylaattia määrän, joka vastaa 200 mikrogrammaa netarsudiilia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Bentsalkoniumkloridi, boorihappo, mannitoli, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytettävä vesi.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Silmätipat, liuos
1 x 2,5 ml

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Silmän pinnalle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Hävitettävä 4 viikon kuluttua avaamisesta.
Avaamispäivämäärä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa avaamiseen saakka.

Älä säilytä avattua valmistetta yli 25 °C.

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/1/19/1400/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rhokiinsa

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Rhokiinsa 200 mikrog/ml silmätipat
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

Rhokiinsa 200 mikrogrammaa/ml silmätipat, liuos netarsudiili

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Näin voidaan havaita nopeasti uutta 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 Rhokiinsa on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rhokiinsa-valmistetta
3. Miten Rhokiinsa-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rhokiinsa-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rhokiinsa on ja mihin sitä käytetään

Rhokiinsa-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on netarsudiili. Netarsudiili kuuluu Rho-kinaasin estäjien lääkeryhmään. Ne vaikuttavat vähentämällä nesteen määrää silmän sisällä alentamalla silmänpainetta.

Rhokiinsa-valmistetta käytetään alentamaan silmien painetta aikuisilla, joilla on glaukooma-niminen silmänsairaus tai joilla on kohonnut silmänpaine. Jos silmänpaine on liian korkea, se voi vaurioittaa näkökykyä.

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

Älä käytä Rhokiinsa-valmistetta:

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

Varoitukset ja varotoimet

- Älä käytä Rhokiinsa-valmistetta useammin kuin kerran vuorokaudessa, sillä tämä voi aiheuttaa enemmän haittavaikutuksia.

Lapset ja nuoret

Rhokiinsa-valmistetta ei saa käyttää alle 18 vuoden ikäisten lasten tai nuorten hoidossa, koska sitä on tutkittu vain aikuisilla.

Muut lääkevalmisteet ja Rhokiinsa

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

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 Rhokiinsa-valmistetta, jos olet raskaana, ellei lääkärisi sitä suosittele.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Saatat huomata, että näkösi hämärtyy tai on poikkeava heti Rhokiinsa-valmisteen käytön jälkeen. Älä aja autoa tai käytä koneita, ennen kuin nämä oireet ovat hävinneet.

Rhokiinsa sisältää bentsalkoniumkloridia

Tämä lääke sisältää noin 150 mikrogrammaa bentsalkoniumkloridia millilitrassa liuosta.

Bentsalkoniumkloridi saattaa imeytyä pehmeisiin piilolinssihin ja voi muuttaa niiden väriä. Poista piilolinssit ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä ja laita piilolinssit takaisin 15 minuutin kuluttua.

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

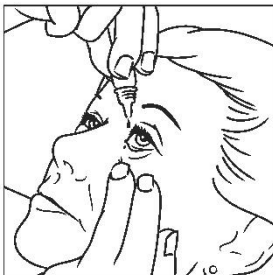
3. Miten Rhokiinsa-valmistetta käytetään

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

Käytä Rhokiinsa-valmistetta vain silmiisi (silmän pinnalle). Älä niele tai anna pistoksena.

Suosittelun annos on yksi tippa hoidettavaan silmään tai hoidettaviin silmiin kerran vuorokaudessa iltaisin. Käytä lääkettä joka päivä suunnilleen samaan aikaan.

Miten Rhokiinsa-valmistetta käytetään



- Pese kätesi ennen kuin aloitat.
- Älä koske tiputinta 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 se 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”. Tiputa tippa tähän taskuun (kuva 1).
- Vie pullon kärki lähelle silmää. Voit tehdä tämän tarvittaessa peilin edessä, jos siitä on apua.
- Älä kosketa tiputtimella silmää, silmäluomea, niitä ympäröiviä alueita äläkä muita pintoja. Tämä voi saastuttaa silmätipat.
- Purista pulloa varovasti ja vapauta yksi tippa Rhokiinsa-valmistetta silmään.
- Tiputa silmään vain yksi tippa jokaisella käyttökerralla. Jos tippa ei osu silmään, yritä uudelleen.

- **Jos sinun tarvitsee käyttää tippoja molempiin silmiin,,** toista samat vaiheet toiseen silmään, kun pullo on auki.
- Sulje pullo laittamalla pullon korkki takaisin paikalleen.

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

Jos käytät enemmän Rhokiinsa-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohtat käyttää Rhokiinsa-valmistetta

Jatka seuraavalla annoksella suunnitelman mukaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Älä käytä yhtä tippaa enempää hoidettavaan silmään / hoidettaviin silmiin kerran vuorokaudessa.

Jos lopetat Rhokiinsa-valmisteen käytön

Älä lopeta Rhokiinsa-valmisteen käyttöä keskustelematta ensin lääkärisi kanssa. Jos lopetat Rhokiinsa-valmisteen käytön, silmänpaine ei pysy hallinnassa, mikä voi 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.

Rhokiinsa-valmisteen käytön yhteydessä on havaittu seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä)

- Silmävaikutukset: silmien punoitus; ohuet saostumat silmän etuosassa ja kipu tippojen tiputuskohdassa

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Silmävaikutukset: silmän infektio tai tulehdus; silmän kuivuus tai pienet haavaumat silmän pinnan nestekalvossa; räjähtäminen; kutiavat silmäluomet; silmän samentuma ja mahdollinen näön heikentyminen; silmäkipu; hiekan tai roskan tunne silmässä; yleinen silmien punoitus pian tippojen tiputtamisen jälkeen; punoittavat pisteet tai laikut silmässä; allergisen reaktion aiheuttama silmätulehdus tai esiintyntyvät verisuonet; silmät voivat muuttua vetisiksi; valonherkkyys; turvotus silmien ympärillä; hämärtynyt näkö
- Yleisluontoiset haittavaikutukset: päänsärky

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- Silmävaikutukset: lisääntynyt nestepaine silmän sisällä; silmän värillisen osan (värikalvon) tulehdus; värikalvon pullistuminen; silmäripsien kasvu; silmäluomen kuivuus; diabetekseen liittyvä silmänsairaus; sidekalvon liialliset poimut; sokeus; hämärtynyt näkö, kaksoiskuvat ja valorenkaiden näkeminen; kaihit; alaluomen poikkeava kääntyminen ulospäin; pienet värilliset pisteen silmän pinnalla; silmäluomien rauhastulehduksen aiheuttama silmien kuivuus; silmäallergia; silmäluomen karstoittuminen; lasittuneet silmät; silmäripsien menetys; väsymys
- Yleisluontoiset haittavaikutukset: allergiaoireiden lisääntyminen; huimaus; hämärtynyt näkö; epämiellyttävä tunne ja kipu nenässä; ihon punoitus tai kutina; ihottuma iholla; rustotulehdus; ihon nyyppiminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Rhokiinsa-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Avaamattomat pullot: Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Pullon avaamisen jälkeen: Ei saa säilyttää yli 25 °C.

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 Rhokiinsa sisältää

- Vaikuttava aine on netarsudiili. Yksi millilitra liuosta sisältää netarsudiilimesylaattia määrän, joka vastaa 200 mikrogrammaa netarsudiilia.
- Muut apuaineet ovat bentsalkoniumkloridi (ks. kohdasta 2 "Rhokiinsa sisältää bentsalkoniumkloridia"), mannitoli, boorihappo, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rhokiinsa on kirkas, nestemäinen silmätipपालiuos muovipullossa. Yksi pullo sisältää 2,5 ml lääkettä, ja yhdessä pakkauksessa on yksi kierrekorkillinen pullo.

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

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

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

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

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) 169 500 08
(UK Tel: + 44 (0) 345 075 4863)

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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