

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Roclanda 50 mikrogrami/ml + 200 mikrogrami/ml acu pilieni, šķīdums

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml šķīduma satur 50 mikrogramus latanoprostā (*latanoprost*) un 200 mikrogramus netarsudila (*netarsudil*) (mesilāta veidā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Viens ml šķīduma satur 200 mikrogramus benzalkonija hlorīda.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Acu pilieni, šķīdums.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums, *pH* 5 (aptuveni).

Osmolalitāte: 280 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Roclanda ir paredzēts paaugstināta intraokulārā spiediena (IOS) pazemināšanai pieaugušiem pacientiem ar primāru atvērta kakta glaukomu vai acs hipertensiju, ja prostaglandīna vai netarsudila monoterapija nenodrošina pietiekamu IOS pazemināšanos.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar Roclanda drīkst uzsākt tikai oftalmologs vai oftalmoloģijā kvalificēts veselības aprūpes speciālists.

Devas

Lietošana pieaugušajiem, to skaitā gados vecākiem pacientiem

Ieteicamā deva ir viens pilieni slimības skartajā(s) acī(s) vienu reizi dienā vakarā. Pacienti nedrīkst skartajā(s) acī(s) pilināt vairāk kā vienu pilieni dienā.

Ja kāda deva ir izlaista, ārstēšana jāturpina ar nākamo devu vakarā.

Pediātriskā populācija

Roclanda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Okulārai lietošanai.

Dati par iespējamu mijiedarbību tieši ar latanoprostu + netarsudilu ir aprakstīti 4.5. apakšpunktā. Ja latanoprosts + netarsudils jālieto vienlaicīgi ar citām lokāli lietojamām oftalmoloģiskām zālēm, starp katru zāļu lietošanu jāievēro vismaz piecu minūšu starplaiks. Tā kā netarsudils iedarbojas vazodilatējoši, citi acu pilieni jālieto pirms latanoprostu + netarsudila. Acu ziedes ir jālieto pēdējās.

Pirms latanoprostu + netarsudila pilināšanas ir jāizņem kontaktlēcas, un tās var ievietot atpakaļ 15 minūtes pēc šo zāļu lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tāpat kā lietojot citus acu pilienus, lai novērstu iespējamo sistēmisko uzsūkšanos, ieteicams uz vienu minūti saspiest asaru maisiņu acs iekšējā kaktiņā (punktveida oklūzija). Tas jādara tūlīt pēc katra piliena iepilināšanas.

Lai novērstu šķīduma piesārņošanu, jācenšas ar pilinātāja galu nepieskarties acij, apkārtējām struktūrām, pirkstiem vai citām virsmām. Piesārņotu šķīdumu lietošana var izraisīt smagus acs bojājumus un tiem sekojošu redzes zudumu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo(-ājām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Varavīksnenes pigmentācija

Latanoprosts var pakāpeniski mainīt acu krāsu, palielinot brūnā pigmenta daudzumu varavīksnenē. Pacienti pirms ārstēšanas jāinformē par iespējamām paliekošām acu krāsas izmaiņām. Zāļu lietošana vienā acī var izraisīt paliekošu heterohromiju.

Nekādas negatīvas pastiprinātas varavīksnenes pigmentācijas klīniskās sekas netika pierādītas, un latanoprostu saturošas zāles var turpināt lietot arī tad, ja sākas varavīksnenes pigmentācija. Tomēr pacienti regulāri jānovēro un ārstēšana ar latanoprostu saturošām zālēm jāpārtrauc, ja tas nepieciešams pacienta klīniskā stāvokļa dēļ.

Herpētiskais keratīts

Latanoprostu saturošas zāles piesardzīgi jālieto pacientiem ar herpētisko keratītu anamnēzē, un jāizvairās no to lietošanas aktīva *Herpes simplex* vīrusa izraisīta keratīta gadījumā, kā arī pacientiem ar recidivējošu herpētisko keratītu anamnēzē, ja tas saistīts ar prostaglandīna analogu lietošanu.

Makulas tūskas risks

Ir ziņots par makulas tūska saistībā ar latanoprostu saturošu zāļu lietošanu galvenokārt pacientiem ar afakiju, pacientiem ar pseidoafakiju, kuriem ir bojāta mugurējā lēcas kapsula vai ir priekšējās kameras lēcas, kā arī pacientiem ar zināmiem makulas cistveida tūskas riska faktoriem (piemēram, diabētisku retinopātiju un tīklenes vēnas oklūziju). Latanoprostu saturošas zāles piesardzīgi jālieto pacientiem ar afakiju, pacientiem ar pseidoafakiju un bojātu mugurējo lēcas kapsulu vai priekšējās kameras lēcām, kā arī pacientiem ar zināmiem makulas cistveida tūskas riska faktoriem.

Irīta/uveīta risks

Pacientiem ar zināmiem irīta/uveīta riska faktoriem latanoprostu saturošas zāles jālieto piesardzīgi.

Astmas paasinājums

Pieredze par latanoprostu lietošanu pacientiem ar astmu ir ierobežota, tomēr pēcreģistrācijas periodā ziņots par dažiem astmas paasinājuma un/vai aizdusas pastiprināšanās gadījumiem. Tāpēc pacienti ar astmu jāārstē piesardzīgi, līdz būs iegūta pietiekama pieredze par šīs zāļu kombinācijas lietošanu.

Ādas krāsas izmaiņas ap acs orbītu

Lietojot latanoprostu saturošas zāles, novērotas ādas krāsas izmaiņas ap acs orbītu, vairākumā gadījumu par to ziņojuši pacienti japāņi. Līdz šim iegūtā pieredze liecina, ka ādas krāsas izmaiņas ap acs orbītu nav paliekošas un dažos gadījumos turpmākas latanoprostu lietošanas laikā tās ir izzudušas.

Skropstu izmaiņas

Ārstēšana ar latanoprostu saturošām zālēm var pakāpeniski mainīt skropstas un pūku matiņus ap ārstēto aci un tai tuvākajās zonās; šīs izmaiņas ietver palielinātu garumu, biezumu, pigmentāciju, skropstu vai matiņu daudzumu un nepareizu skropstu augšanas virzienu. Pārtraucot ārstēšanu, skropstu izmaiņas ir atgriezeniskas.

Benzalkonija hlorīda saturs

Šīs zāles satur benzalkonija hlorīdu.

Ziņots, ka benzalkonija hlorīds var izraisīt acu kairinājumu, sausās acs simptomus un var ietekmēt asaru slāni un radzenes virsmu, kā arī zināms, ka tas var iekrāsot mīkstās kontaktlēcas. Jālieto piesardzīgi pacientiem ar sausās acs sindromu un pacientiem, kuru radzene var būt bojāta. Ilgstoši lietojot, pacienti jānovēro.

Roclanda efektivitāte, lietojot ilgāk par 12 mēnešiem, nav pētīta.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumos *in vitro* ir pierādīts, ka, sajaucot tiomersālu saturošus acu pilienus ar latanoprostu + netarsudilu, var rasties nogulsnes. Citi acu pilieni jālieto ar vismaz piecu minūšu starplaiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pētījumi *in vitro* liecina, ka netarsudils spēj inhibēt CYP450 izoenzīmus radzenē, taču līdz šim nav novēroti klīniski pierādījumi lokālai farmakokinētiskajai mijiedarbībai.

Ir ziņots par paradoksālu IOS paaugstināšanos, ja vienlaicīgi oftalmoloģiski lietoti divi prostaglandīna analogi. Tāpēc divu vai vairāku prostaglandīnu, prostaglandīna analogu vai prostaglandīna atvasinājumu vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par latanoprostu + netarsudila lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Nav paredzama ietekme uz grūtniecību, jo netarsudila sistēmiskā iedarbība ir nenozīmīga (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pētījumi ar intravenozu netarsudila ievadi dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti klīniski nozīmīgā zāļu iedarbības līmenī (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Latanoprosts var izraisīt kaitīgu farmakoloģisku ietekmi uz grūtniecību un/vai augli/jaundzimušo (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Tāpēc latanoprostu + netarsudilu grūtniecības laikā nedrīkst lietot.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai netarsudils/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Tā kā netarsudila sistēmiskā iedarbība sievietēm, kas bērnu baro ar krūti, ir nenozīmīga, tad ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kuri baroti ar krūti, nav paredzama, tomēr attiecīgi klīniskie dati nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu). Latanoprosts un tā metabolīti var izdalīties cilvēka pienā. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Roclanda, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav datu par netarsudila ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti. Tomēr ietekme nav paredzama, jo netarsudila sistēmiskā iedarbība ir nenozīmīga (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par latanoprostu ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Roclanda nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pēc iepilināšanas ir pārejoša redzes miglošanās, pacientam pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas vajadzētu nogaidīt, līdz atjaunojusies skaidra redze.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamā ar acīm saistītā nevēlamā blakusparādība ir konjunktīvas hiperēmija, par ko ziņoja 46 % pacientu. Citas ziņotās ar acīm saistītās nevēlamās blakusparādības ir sāpes pilināšanas vietā (14 %), *cornea verticillata* (12 %) un nieze acī (7 %). Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos, lietojot Roclanda, bija saistītas ar acīm un bija vieglas vai vidēji smagas. Pamatojoties uz klīniskajiem pētījumiem, konjunktīvas hiperēmija, par ko tika ziņots aptuveni 46 % pacientu, izraisīja terapijas pārtraukšanu 4,9 % pacientu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Par šādām nevēlamajām blakusparādībām ir ziņots, latanoprostu + netarsudila kombināciju lietojot vienu reizi dienā, kā arī klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā, latanoprostu un netarsudilu lietojot atsevišķi. Nevēlamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrā orgānu sistēmu klasē nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc sastopamības biežuma, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$), retāk ($\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10000 \text{ līdz } < 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Reti	herpētiskais keratīts ²
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	paaugstināta jutība
Nervu sistēmas traucējumi	Retāk	galvassāpes, neapzinātas muskuļu kontrakcijas, reibonis, redzes lauka defekts ³
Acu bojājumi	Ļoti bieži	konjunktīvas hiperēmija ¹ , <i>cornea verticillata</i> ¹ , sāpes pilināšanas vietā, varavīksnenes hiperpigmentācija ² , skropstu un pūku matiņu izmaiņas uz aca plakstiņa (palielināts garums, biežums, pigmentācija un skropstu daudzums) ²
	Bieži	konjunktīvas asiņošana, redzes miglošanās,

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
		<p>pastiprināta asarošana, plakstiņu eritēma, nieze acī, acs kairinājums, samazināts redzes asums, plakstiņu tūska, punktveida keratīts, radzenes bojājumi, konjunktīvas tūska, alerģisks konjunktivīts, sāpes acī, sausā acs, svešķermeņa sajūta acīs, kreveles uz plakstiņu malām, blefarīts, eritēma pilināšanas vietā, diskomforts pilināšanas vietā, izteikta radzenes iekrāsošanās</p>
	Retāk	<p>plakstiņu nieze, konjunktīvas bojājumi, radzenes necaurspīdība, izdalījumi no acs, nogulsnes uz radzenes, konjunktivīts, iegūta dakriostenoze, acs iekaisums, acs parestēzija, konjunktīvas folikuli, acs pietūkums, Meiboma dziedzeru disfunkcija, radzenes pigmentācija, diplopija, neinfekciozs konjunktivīts, neparasta sajūta acī, keratīts, refrakcijas traucējumi, priekšējās kameras opalescence, konjunktīvas kairinājums, intraokulārā spiediena paaugstināšanās, izsitumi uz plakstiņiem, sausā plakstiņu āda, skropstu augšana, asaru izdales traucējumi, irīts, redzes traucējumi, radzenes distrofija, sausums pilināšanas vietā, nieze pilināšanas vietā, reakcija pilināšanas vietā, ierīces izraisīta acs komplikācija, nogurums, parestēzija pilināšanas vietā, makulas tūska, ieskaitot makulas cistveida tūska², uveīts² acs hiperēmija diabētiska retinopātija³, acs alerģija³ diskomforta sajūta acī, plakstiņu bojājumi³, ektropijs³, lēcas necaurspīdīgums³,</p>

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
		astenopija ³ , episklēras hiperēmija ³ , halo redze (gaismas oreolu veidošanās ap objektiem) ³ , priekšējās kameras iekaisums ³ , aklums ³ , konjunktīvas halāze, plakstiņu ekzēma ³ , glaukoma ³ , varavīksnenes saaugumi ³ , varavīksnenes izspiešanās ³ , acs hipertensija ³ , kairinājums pilināšanas vietā ³ , stiklainas acis ³ , tūska pilināšanas vietā ³ , konjunktīvas iekrāsošanās ³ , redzes nerva ekskavācijas/diska attiecības palielināšanās ³ , madaroze ³ , blefarāla pigmentācija, acs traucējumi, tīklenes asiņošana, fotofobija
	Reti	radzenes tūska ² , radzenes erozija ² , periorbitāla tūska ² , trihiāze ² , distihiāze ² , varavīksnenes cista ² , lokāla ādas reakcija plakstiņu apvidū ² , tumšāka plakstiņu āda ² , acs konjunktīvas pseidopemfigoīds ²
	Ļoti reti	periorbitālas un plakstiņa izmaiņas, kuru rezultātā padziļinās acs plakstiņa rievu ²
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	stenokardija ² , sirdsklauves ²
	Ļoti reti	nestabila stenokardija ²
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Retāk	deguna asiņošana, aizlikts deguns, diskomforta sajūta degunā ³ , rinalģija ³ astma ² , aizdusa ²
	Reti	astmas paasinājums ²
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Retāk	slikta dūša, vemšana
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	kontaktdermatīts
	Retāk	lihenifikācija, sausa āda, eritēma, ādas bojājums, alerģisks dermatīts ³ , petehijas, ekzēma
	Reti	nieze ²
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	sāpes žoklī, mialģija ² , artralģija ² , polihondrīts ³ , muskuļu vājums, Šegrēna sindroms

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Retāk	sāpes krūtīs ²
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Retāk	ekskoriācija ³

¹ Sīkāku informāciju skatīt sadaļā *Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts*

² Papildu nevēlamā blakusparādība, kas novērota, lietojot latanoprostu monoterapijā

³ Papildu nevēlamā blakusparādība, kas novērota, lietojot netarsudilu monoterapijā

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Konjunktīvas hiperēmija

Konjunktīvas hiperēmija bija visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība saistībā ar latanoprostu + netarsudila lietošanu klīniskajos pētījumos, un tā tiek attiecināta uz vazodilatējošo iedarbību, kas piemīt Rho kināzes inhibitoru zāļu klasei. Konjunktīvas hiperēmija parasti bija viegli izteikta un sporādiska. Tomēr tikai salīdzinoši neliels skaits pētāmo personu ar vidēji smagu vai smagu hiperēmiju pārtrauca ārstēšanos šīs nevēlamās blakusparādības dēļ (5,0% 3. fāzes klīniskajos pētījumos).

Cornea verticillata

Cornea verticillata radās apmēram 13% pacientu kontrolētos 3. fāzes klīniskajos pētījumos. Ar latanoprostu + netarsudilu ārstētiem pacientiem *cornea verticillata* pirmoreiz novēroja pēc 4 nedēļas ilgas zāļu lietošanas katru dienu. Šī blakusparādība neizraisīja pacientiem nekādas pamanāmas redzes funkcionālās izmaiņas. Vairākumā gadījumu *cornea verticillata* pazuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas. *Cornea verticillata* sastopamība dažās pacientu apakšgrupās bija augstāka nekā citās: gados vecākiem pacientiem (≥65 gadi), salīdzinot ar jaunākiem (18,8 pret 11,5%), vīriešiem, salīdzinot ar sievietēm (18,8 pret 13,0%), un baltās rases pārstāvjiem, salīdzinot ar citām rasēm (21,7 pret 2,5%).

Varavīksnenes pigmentācija

Roclanda satur latanoprostu, kas ir prostaglandīna F2α analogs. Lielākā daļa latanoprostu nevēlamo blakusparādību ir saistītas ar iedarbību uz acīm. Piecus gadus ilgā latanoprostu drošuma pētījumā 33% pacientu radās varavīksnenes pigmentācija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Acu krāsas izmaiņas lielākoties novērotas pacientiem ar jauktas krāsas varavīksnenēm, t. i., zilganbrūnām, pelēkbrūnām, dzeltenbrūnām un zaļganbrūnām acīm. Latanoprostu pētījumos šīs izmaiņas parasti parādījās pirmo 8 ārstēšanas mēnešu laikā, retos gadījumos otrajā vai trešajā gadā, bet pēc ceturta ārstēšanas gada tās nav novērotas. Varavīksnenes pigmentācijas pastiprināšanās ātrums ar laiku samazinās un piecus gadus ir stabils. Pigmentācijas pastiprināšanās pēc vairāk nekā piecus gadus ilgas ārstēšanas nav vērtēta. Varavīksnenes krāsas izmaiņas lielākoties ir viegli izteiktas un bieži netiek klīniski novērotas. Pacientiem ar jauktas krāsas varavīksneni šādu izmaiņu sastopamība svārstījās no 7 līdz 85%, un visbiežāk tās novērotas dzeltenbrūnas varavīksnenes gadījumā. Pacientiem ar vienmērīgi zilām acīm izmaiņas nav novērotas, bet pacientiem ar vienmērīgi pelēkām, zaļām vai brūnām acīm tās novērotas vien reti.

Krāsas izmaiņas ir skaidrojamas ar palielinātu melanīna daudzumu varavīksnenes stromas melanocītos, nevis melanocītu skaita pieaugumu. Parasti brūnā pigmentācija skartajā acī izplatās koncentriski virzienā no zīlītes uz perifēriju, tomēr brūnāka var kļūt visa varavīksnene vai tās daļas. Pārtraucot ārstēšanu, turpmāka brūnā pigmenta uzkrāšanās varavīksnenē nav novērota. Līdz šim klīniskajos pētījumos nav konstatēta saikne starp pigmentāciju un simptomiem vai patoloģiskām izmaiņām.

Ārstēšana neietekmē ne dzimumzīmes, ne vasaras raibumus varavīksnenē. Klīniskajos pētījumos nav novērota pigmenta uzkrāšanās trabekulārajā tīklā vai citur priekšējā kamerā.

Citas īpašās populācijas

Gados vecāki pacienti

Izņemot *cornea verticillata* (skatīt iepriekš), nebija nekādu atšķirību novērotajā latanoprostā + netarsudila drošuma profilā pacientiem, kas ir <65 gadus veci vai ≥65 gadus veci.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pierādīts, ka netarsudila sistēmiskā iedarbība pēc latanoprostā + netarsudila kombinācijas lokālas okulāras lietošanas ir nenozīmīga.

Neskaitot acu kairinājumu un konjunktīvas hiperēmiju, citas ar acīm saistītas blakusparādības latanoprostā pārdozēšanas gadījumā nav zināmas.

Ja latanoprosts nejauši ir norīts, var noderēt šāda informācija: viena pudelīte satur 125 mikrogramus latanoprostā. Vairāk nekā 90% vielas metabolizējas pirmā loka metabolismā aknās. Intravenoza infūzija 3 mikrogrami/kg veseliem brīvprātīgajiem neizraisīja simptomus, bet deva 5,5–10 mikrogrami/kg izraisīja sliktu dūšu, sāpes vēderā, reiboni, nespēku, karstuma viļņus un svīšanu. Pērtiķiem latanoprosts ir ievadīts intravenozas infūzijas veidā devās līdz 500 mikrogramiem/kg bez būtiskas ietekmes uz sirds–asinsvadu sistēmu.

Intravenoza latanoprostā lietošana pērtiķiem tika saistīta ar pārejošu bronhokonstrikciju. Tomēr pacientiem ar vidēji smagu bronhiālo astmu lokāli acīs lietotas latanoprostā devas, kas bija septiņas reizes lielākas par klīniskajā praksē lietoto latanoprostā devu, neizraisīja bronhokonstrikciju.

Ja latanoprosts + netarsudils ir lokāli pārdozēts, aci(s) var izskalot ar tekošu ūdeni. Pārdozēšanas ārstēšana ietver atbalstošu un simptomātisku terapiju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: oftalmoloģiskie līdzekļi, pretglaukomas un miotiskie līdzekļi, ATĶ kods: S01EE51

Darbības mehānisms

Roclanda satur divas aktīvās vielas: latanoprostu un netarsudilu. Šīs divas sastāvdaļas pazemina IOS, palielinot acs ūdeņainā šķidrums izplūdi. Lai gan latanoprosts un netarsudils pazemina IOS, palielinot acs ūdeņainā šķidrums izplūdi, tiem ir atšķirīgs darbības mehānisms.

Pētījumi ar dzīvniekiem un cilvēkiem liecina, ka netarsudila, Rho kināzes inhibitora, galvenais darbības mehānisms ir palielināta trabekulārā izplūde. Tāpat šie pētījumi liecina, ka netarsudils pazemina IOS, pazeminot venozo spiedienu episklērā.

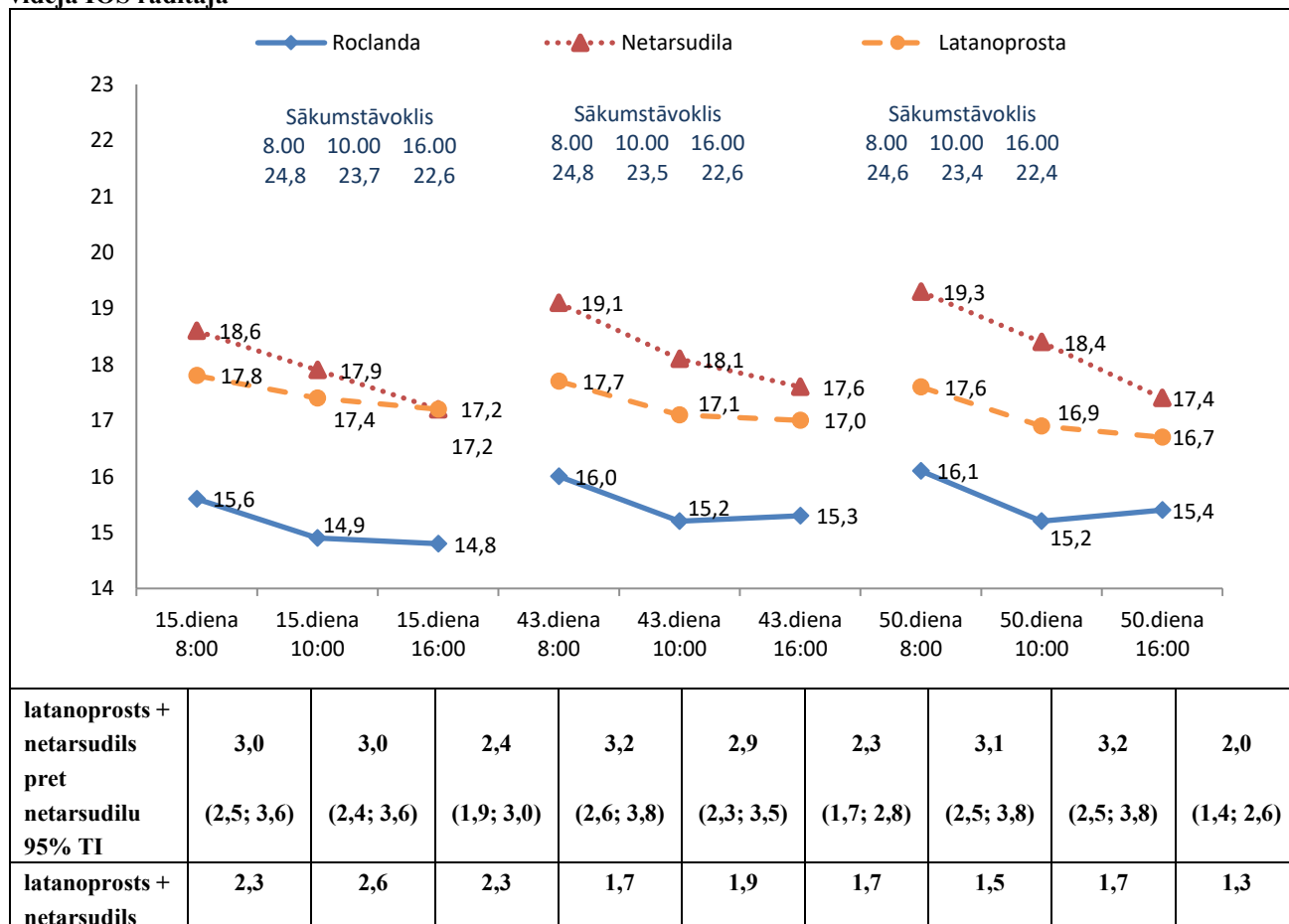
Pētījumi ar dzīvniekiem un cilvēkiem liecina, ka latanoprostā, prostaglandīna F_{2α} analogā, galvenais darbības mehānisms ir palielināta uveosklerālā izplūde, kaut arī cilvēkiem ir aprakstīta zināma izplūdes spējas uzlabošanās (izplūdes pretestības samazināšanās).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Roclanda tika vērtēts 3 randomizētos, dubultmaskētos daudzcentru 3. fāzes klīniskos pētījumos, kuros piedalījās 1 686 pacienti ar atvērta kakta glaukomu un acs hipertensiju. Pētījumos 301 un 302 piedalījās pacienti ar IOS <36 mmHg, un tajos salīdzināja vienu reizi dienā lietotas latanoprostā + netarsudila kombinācijas efektu IOS pazemināšanā ar vienu reizi dienā lietotu netarsudilu 0,02% un vienu reizi dienā lietotu latanoprostu 0,005%. Ārstēšanas ilgums bija 12 mēneši pētījumā 301 un 3 mēneši pētījumā 302. Pētījuma dalībnieku vecuma mediāna bija 66 gadi (diapazonā no 18 līdz 99 gadiem). Pētījumā 303 tika novērtēta latanoprostā + netarsudila hipotensīvā efektivitāte acīm, salīdzinot ar Ganfort® (bimatoprosts 0,03 %/timolols 0,5 %). Ārstēšanas ilgums bija 6 mēneši.

Pētījumi 301 un 302 bija veidoti tā, lai pierādītu vienu reizi dienā vakarā lietota latanoprostā + netarsudila pārākumu, salīdzinot ar tā individuālo sastāvdaļu netarsudila 0,02% un latanoprostā 0,005% lietošanu atsevišķi vienu reizi dienā. Primārais efektivitātes rezultātu rādītājs bija vidējais IOS, izmantojot mazāko kvadrātu metodi, katrā no 9 laika punktiem, mērot plkst. 08.00, 10.00 un 16.00 pētījuma 15., 43. un 90. dienā. Vidējais IOS pazeminājums 3 mēnešu laikā, lietojot latanoprostā + netarsudilu, bija par 1 līdz 3 mmHg lielāks salīdzinājumā ar netarsudila 0,02% vai latanoprostā 0,005% lietošanu monoterapijā (1. un 2. attēls). Pētījumā 301 novēroja IOS pazeminājuma saglabāšanos, apliecinot latanoprostā + netarsudila statistisko pārākumu 12 mēnešu ārstēšanas periodā. Visos gadījumos atšķirības vidējā IOS, izmantojot mazāko kvadrātu metodi, bija klīniski un statistiski nozīmīgas ($p < 0,0001$) 3. mēnešu periodā. Apmēram 30% pacientu, kuri bija iekļauti 3. fāzes klīniskajos pētījumos, sākotnējais IOS rādītājs bija ≥ 27 mmHg (132, 136 un 143 attiecīgi latanoprostā + netarsudila, latanoprostā un netarsudila terapijas grupās). Šiem pacientiem latanoprostā + netarsudils uzrādīja katras sastāvdaļas statistiski nozīmīgi pārāku IOS pazeminošu efektivitāti visos laika punktos. Abos pētījumos, salīdzinot ar latanoprostu vienu pašu, šī zāļu kombinācija samazināja IOS par vēl no 1,7 mmHg līdz 3,7 mmHg un, salīdzinot ar netarsudilu vienu pašu, – par vēl no 3,4 mmHg līdz 5,9 mmHg.

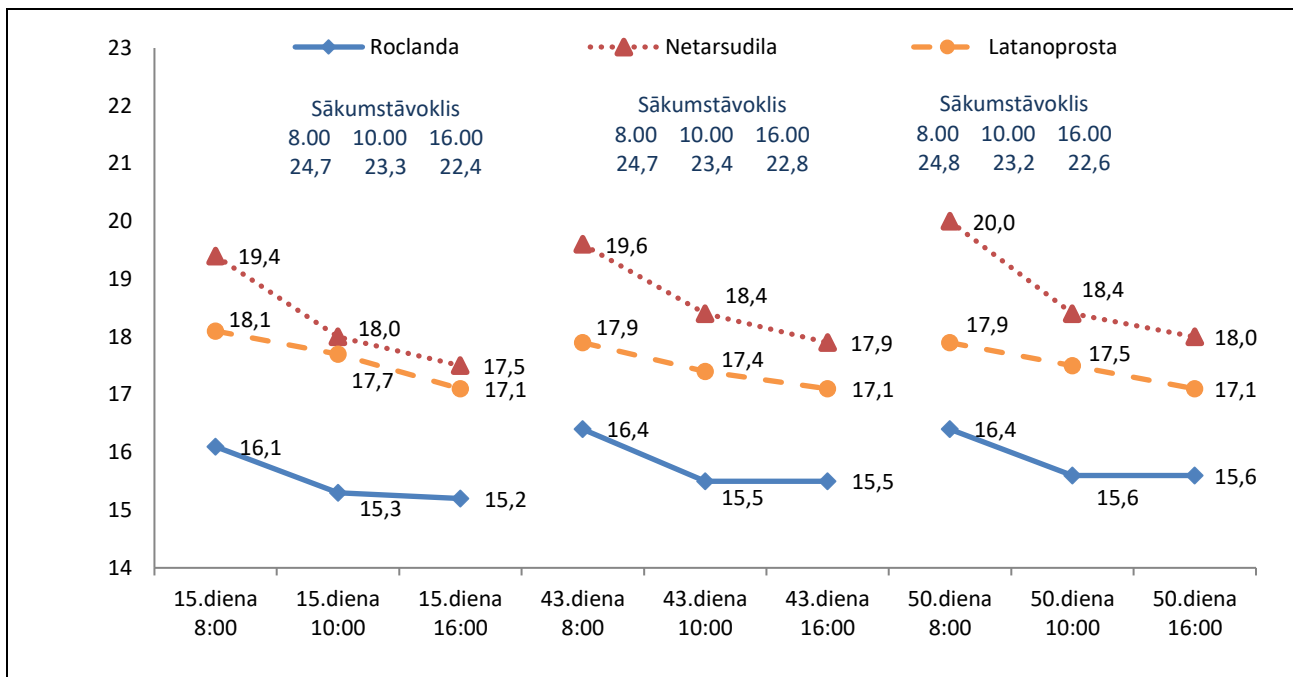
1. attēls. Pētījumā 301 novērotais vidējais IOS (mmHg) dažādās terapijas grupās un ārstēšanas atšķirība vidējā IOS rādītāja



pret latanoprostu 95% TI	(1,7; 2,8)	(2,0; 3,2)	(1,8; 2,9)	(1,1; 2,4)	(1,3; 2,5)	(1,1; 2,2)	(0,9; 2,1)	(1,1; 2,3)	(0,7; 1,9)
--------------------------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

Vidējais IOS, izmantojot mazāko kvadrātu metodi, katrā pētījuma laika punktā tika noteikts ar sākotnējam IOS rādītājam pielāgotu kovariācijas analīzi, pamatojoties uz novērotajiem datiem par visiem randomizētajiem pacientiem (238 latanoprosta + netarsudila grupā, 244 netarsudila grupā, 236 latanoprosta grupā).

2. attēls. Pētījumā 302 novērotais vidējais IOS (mmHg) dažādās terapijas grupās un ārstēšanas atšķirība vidējā IOS rādītāja



latanoprosts + netarsudils pret netarsudilu 95% TI	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)
latanoprosts + netarsudils pret latanoprostu 95% TI	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)

Vidējais IOS, izmantojot mazāko kvadrātu metodi, katrā pētījuma laika punktā tika noteikts ar sākotnējam IOS rādītājam pielāgotu kovariācijas analīzi, pamatojoties uz novērotajiem datiem par visiem randomizētajiem pacientiem (245 latanoprosta + netarsudila grupā, 255 netarsudila grupā, 250 latanoprosta grupā).

Apmēram 67% pacientu, kuri 3. fāzes klīniskajos pētījumos bija iekļauti latanoprosta + netarsudila terapijas grupās, bija baltās rases, bet 30% bija melnās rases pārstāvji vai afroamerikāņi. Vairāk nekā puse pacientu bija ≥ 65 gadus veci. Izņemot *cornea verticillata* sastopamību (skatīt 4.8. apakšpunktu), netika novērotas nekādas citas drošuma profila atšķirības rasēm vai vecumgrupām.

Pētījumus 301 un 302 pabeigušo pacientu skaits latanoprosta + netarsudila terapijas grupās bija mazāks nekā latanoprosta grupā. Nevēlamu blakusparādību dēļ pārtrauktas dalības rādītājs 3. mēnesī bija 8,7% apvienotajā latanoprosta + netarsudila terapijas grupā pret 7,6% apvienotajā netarsudila grupā un 1,0% apvienotajā latanoprosta terapijas grupā. Pētījumā 301 nevēlamu blakusparādību dēļ pārtrauktas dalības rādītājs 12. mēnesī bija 19,7% latanoprosta + netarsudila terapijas grupā, salīdzinot ar 21,7% netarsudila grupā un 1,7% latanoprosta terapijas grupā. Vairākumā gadījumu dalības pārtraukšana bija saistīta ar iedarbību uz acīm. Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība latanoprosta + netarsudila grupā, kas tika saistīta ar dalības pārtraukšanu, bija konjunktīvas hiperēmija

(7,6% 12. mēnesī). Lielākoties ar acīm saistītās nevēlamās blakusparādības latanoprosta + netarsudila grupā bija viegli izteiktas.

Pētījums 303 bija prospektīvs, dubultmaskēts, randomizēts, daudzcentru, aktīvi kontrolēts, paralēlu grupu 6 mēnešu pētījums, kurā novērtēja latanoprosta + netarsudila drošumu un hipotensīvo efektivitāti acīm, salīdzinot ar bimatoprostu + timololu 430 pētāmajām personām ar paaugstinātu intraokulāro spiedienu. Pētāmās personas pēc nejaušības principa tika iedalītas plānotā fiksētās devas ārstēšanas shēmā ar latanoprostu + netarsudilu (218 pētāmās personas), viens piliens vienreiz dienā (QD) katru vakaru abās acīs (OU), vai salīdzinošajā grupā ar bimatoprostu + timololu (212 pētāmās personas), viens piliens vienreiz dienā katru vakaru abās acīs, aptuveni 180 dienas pēc pilnīgas zāļu izvadīšanas perioda.

Primārais efektivitātes rezultāts bija latanoprosta + netarsudila salīdzinājums ar bimatoprostu + timololu, nosakot vidējo IOS noteiktos laika punktos 2. nedēļā, 6. nedēļā un 3. mēnesī. Primārā analīze tika veikta ITT populācijai, izmantojot Markova ķēdes Montekarlo (*Markov Chain Monte Carlo*, MCMC) metodi. Šī analīze parādīja, ka latanoprosta + netarsudila oftalmoloģiskais šķīdums vismaz līdzvērtīgu klīnisko efektu, salīdzinot ar bimatoprostu + timolola devu vienreiz dienā ITT populācijā ar 95 % TI augšējo robežu tuvu starpībai (latanoprosts + netarsudils - bimatoprosts + timolols) $\leq 1,5$ mmHg visos 9 laika punktos un $\leq 1,0$ mmHg lielākajā daļā laika punktu (6 no 9) no 2. nedēļas līdz 3. mēnesim, kas atbilst uzstādītajiem kritērijiem. Latanoprosta + netarsudila vienreiz dienā līdzvērtīga efektivitāte attiecībā pret bimatoprostu + timololu vienreiz dienā (starpgrupu atšķirība $\leq 1,5$ mmHg) tika uzrādīta PP populācijā 8 no 9 laika punktiem (08.00, 10.00 un 16.00) no 2. nedēļas līdz 3. mēnesim, izmantojot MCMC metodi. Tomēr kopumā līdzvērtīga efektivitāte netika sasniegta, jo 6. nedēļas 08.00 laika punktā 95 % TI augšējā robeža bija 1,55. Kopumā gan latanoprosta + netarsudila, gan bimatoprostu + timolola terapijas grupā bija līdzīgs vidējais IOS samazinājums visas dienas laikā (aptuveni 9,5 mmHg).

Kopējais pētījuma ārstēšanas pārtraukšanas biežums terapijas izraisītu blakusparādību (*treatment-emergent adverse event*, TEAE) dēļ bija 11,2 %. Vairāk pētāmo personu latanoprosta + netarsudila vienreiz dienā terapijas grupā pārtrauca pētījuma ārstēšanu TEAE dēļ (20,2 %), salīdzinot ar bimatoprostu + timolola vienreiz dienā grupu (1,9 %), un lielākā daļa TEAE, kuru dēļ tika pārtraukta terapija, bija okulāras TEAE. Nevienā ārstēšanas grupā netika ziņots par nopietnām ar ārstēšanu saistītām nevēlamām blakusparādībām, un drošuma profils joprojām atbilst zināmajam latanoprosta + netarsudila un/vai latanoprosta vai netarsudila monoterapijas profilam.

Nav noteikta latanoprosta + netarsudila efektivitāte un drošums pacientiem ar bojātu radzenes epitēliju vai citām vienlaicīgām acu patoloģijām, piemēram, pseidoekfoliāciju un pigmenta dispersijas sindromu.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Roclanda visās pediatriskās populācijas apakšgrupās paaugstināta intraokulārā spiediena pazemināšanai pacientiem ar atvērta kakta glaukomu vai acs hipertensiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Netarsudila un tā aktīvā metabolīta AR-13503 sistēmiskā iedarbība tika vērtēta 18 veselām pētāmajām personām pēc netarsudila 200 mikrogramu/ml lokālas okulāras lietošanas vienu reizi dienā (viens piliens katrā acī no rīta) 8 dienu garumā. Pēc zāļu lietošanas 1. un 8. dienā netarsudila līmenis plazmā nebija kvantitatīvi nosakāms (zemākā kvantitatīvās noteikšanas robeža (LLOQ) 0,100 ng/ml). Tikai vienreiz tika novērota aktīvā metabolīta koncentrācija plazmā 0,11 ng/ml vienai pētāmajai personai 8. dienā 8 stundas pēc zāļu lietošanas.

Latanoprosts (tā molekulmasa ir 432,58) ir izopropilestera prekursors, kas pats ir neaktīvs, bet pēc hidrolīzes par skābi kļūst bioloģiski aktīvs. Prekursors labi uzsūcas caur radzeni, un viss aktīvās vielas daudzums, kas nokļūst acs šķīdumā, tiek hidrolizēts uzsūkšanās laikā caur radzeni. Pētījumi par cilvēkiem liecina, ka maksimālā koncentrācija acs iekšējā šķīdumā tiek sasniegta aptuveni divas stundas pēc lokālas lietošanas. Pēc lokālas lietošanas pērtiķiem latanoprosta izkliede notiek galvenokārt acs priekšējā segmentā, konjunktīvā un plakstiņa audos. Mugurējo segmentu sasniedz tikai niecīgs latanoprosta daudzums.

Biotransformācija

Pēc lokālas okulāras lietošanas netarsudils esterāžu ietekmē acī metabolizējas par aktīvu metabolītu AR-13503.

Latanoprosta skābe acī praktiski nemetabolizējas. Galvenie metabolisma procesi notiek aknās. Eliminācijas pusperiods plazmā cilvēkam ir 17 minūtes. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta galveno metabolītu 1,2-dinora un 1,2,3,4-tetranora metabolītu bioloģiskā aktivitāte vai tā ir vāja, un tie izdalās galvenokārt urīnā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Netarsudils

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par netarsudila farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un toksisku ietekmi uz attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Intravenoza netarsudila ievade grūsnām žurku un trušu mātītēm organoģenēzes laikā neradīja nelabvēlīgu ietekmi uz embriju un augli klīniski nozīmīgā zāļu sistēmiskās iedarbības līmenī. Grūsnām žurku mātītēm deva 0,1 mg/kg/dienā neradīja nevēlamu ietekmi uz mātīti vai embriju un augli, savukārt pēc devas 0,3 mg/kg/dienā vai lielākas devas lietošanas novēroja lielāku spontāno abortu skaitu pēc olšūnas implantācijas un mazāku augļa dzīvotspēju. Grūsnām trušu mātītēm deva 3 mg/kg/dienā neradīja nevēlamu ietekmi uz mātīti vai embriju un augli, savukārt pēc 5 mg/kg/dienā lietošanas novēroja lielāku spontāno abortu skaitu pēc olšūnas implantācijas un samazinātu augļa masu.

Nav veikti ilgtermiņa pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu netarsudila kancerogēno potenciālu.

Netarsudils nebija mutagēns nedz baktēriju mutācijas analīzē, nedz peļu limfomas analīzē vai žurku mikrokodolu testā.

Tika konstatēts, ka netarsudilam un tā aktīvajam metabolītam AR-13503 piemīt iespējams fototoksisks potenciāls modificētā 3T3 NRU-PT analīzē *in vitro*, kur viļņu garumu paplašināja, lai ietvertu UVB starojumu.

Latanoprosts

Latanoprosta oftalmoloģiskā un sistēmiskā toksicitāte ir pētīta vairākām dzīvnieku sugām. Visumā latanoprosta panesība ir laba un drošuma rezerve starp klīnisko devu acu pilienos un sistēmisko toksicitāti atšķiras vismaz 1000 reizi. Ir novērots, ka lielas intravenozi ievadītas latanoprosta devas, kas aptuveni 100 reizi pārsniedz klīnisko devu uz kg ķermeņa masas, neanestezētiem pērtiķiem pātrina elpošanu, kas varētu liecināt par īslaicīgu bronhokonstrikciju. Pētījumos ar dzīvniekiem latanoprostam nav novērotas sensibilizējošas īpašības.

Trušiem un pērtiķiem netika novērota toksiska ietekme acī, lietojot līdz 100 mikrogramiem/acī/dienā (klīniskā deva ir aptuveni 1,5 mikrogrami/acī/dienā). Tomēr ir pierādīts, ka pērtiķiem latanoprosts

izraisa pastiprinātu varavīksnenes pigmentāciju. Domājams, ka pigmentācijas pastiprināšanās ir saistīta ar melanīna sintēzes stimulēšanu varavīksnenes melanocītos bez proliferatīvām izmaiņām. Varavīksnenes krāsas izmaiņas var būt paliekošas.

Hroniskas acu toksicitātes pētījumos latanoprostu lietošana pa 6 mikrogramiem/acī/dienā izraisīja arī plakstiņu spraugas paplašināšanos. Šī ietekme ir atgriezeniska un tiek novērota, pārsniedzot klīniskās devas līmeni. Cilvēkiem šāda iedarbība nav novērota.

Latanoprostam bija negatīvs rezultāts bakteriālajos reversās mutācijas testos, peļu limfomas gēnu mutāciju testā un peļu mikrokodolu testā. *In vitro* veiktajos testos ar cilvēka limfocītiem tika novērotas hromosomu aberācijas. Līdzīga iedarbība tika konstatēta dabiski sintezētajam prostaglandīnam F2 α , kas liecina par visai vielu grupai piemītošu iedarbību.

Papildu *in vitro/in vivo* mutagenitātes testi par neplānotu DNS sintēzi žurkām bija negatīvi, un tas liecina, ka latanoprostam nav raksturīga mutagenitāte. Kancerogenitātes pētījumu rezultāti pelēm un žurkām bija negatīvi.

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par latanoprostu ietekmi uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti. Embriotoksicitātes pētījumā žurkām, ievadot latanoprostu intravenozi (5, 50 un 250 mikrogramus/kg/dienā), embriotoksicitāte netika novērota. Tomēr trušiem latanoprosts izraisīja embrioletaļu iedarbību, lietojot 5 mikrogramus/kg/dienā un lielākas devas.

Lietojo 5 mikrogramus/kg/dienā (aptuveni 100 reīzu pārsniedzot klīnisko devu), novērota nozīmīga toksiska ietekme uz embriju un augli, kam raksturīgs palielināts vēlīnas resorbcijas un abortu biežums un samazināta augļa masa.

Teratogenitāte nav konstatēta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Benzalkonija hlorīds
Mannīts
Borskābe
Nātrija hidroksīds (*pH* pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Atvērta pudelīte: 4 nedēļas pēc pirmās atvēršanas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Uzglabāt oriģinālā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Roclanda tiek piegādāts caurspīdīgās zema blīvuma polietilēna pudelītēs (aizpildīti 2,5 ml no 4 ml tilpuma pudelītes) ar necaurspīdīgiem, baltiem zema blīvuma polietilēna uzgaļiem, necaurspīdīgiem, baltiem polipropilēna skrūvējamiem vāciņiem un iesaiņojuma neskartības plombām.

Kastītē ir 1 vai 3 pudelītes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Somija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 7. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Santen Oy
Kelloportinkatu 1
33100 Tampere
Somija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Roclanda 50 mikrogrami/ml + 200 mikrogrami/ml acu pilieni, šķīdums
latanoprost + netarsudil

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml šķīduma satur 50 mikrogramus latanoprosta un 200 mikrogramus netarsudila (mesilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Benzalkonija hlorīds, borskābe, mannīts, nātrijs hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Acu pilieni, šķīdums

1 x 2,5 ml

3 x 2,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Okulārai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Izmest 4 nedēļas pēc pirmās atvēršanas. Pēc atvēršanas uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Atvēršanas datums:

Atvēršanas datums (1): _____

Atvēršanas datums (2): _____

Atvēršanas datums (3): _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt oriģinālā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Somija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Roclanda

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PUDELĪTES MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Roclanda 50 µg/ml + 200 µg/ml acu pilieni, šķīdums
latanoprostum/netarsudilum
Okulārai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2,5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Roclanda 50 mikrogrami/ml + 200 mikrogrami/ml acu pilieni, šķīdums latanoprost + netarsudil

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Roclanda un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Roclanda lietošanas
3. Kā lietot Roclanda
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Roclanda
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Roclanda un kādam nolūkam to lieto

Roclanda satur aktīvās vielas latanoprostu un netarsudilu. Latanoprosts pieder zāļu grupai, kas zināma kā prostaglandīna analogi. Netarsudils pieder zāļu grupai, ko sauc par Rho kināzes inhibitoriem. Tie darbojas dažādos veidos, lai samazinātu šķidrums daudzumu acī un tādējādi pazeminātu acs iekšējo spiedienu.

Roclanda lieto, lai pazeminātu acs iekšējo spiedienu pieaugušajiem, kuriem ir slimība, ko sauc par glaukomu, vai kuriem ir paaugstināts spiediens acīs. Ja acs iekšējais spiediens ir pārāk augsts, tas var bojāt redzi.

2. Kas Jums jāzina pirms Roclanda lietošanas

Nelietojiet Roclanda šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret latanoprostu vai netarsudilu, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Roclanda lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja kaut kas no turpmāk minētā attiecas uz Jums:

- ja Jums ir sausas acis;
- ja Jums ir smaga astma vai nepietiekami kontrolēta astma;
- ja Jums ir bijusi vai ir vīrusa infekcija acī, ko izraisījis *Herpes simplex* vīruss.

Nelietojiet Roclanda biežāk kā vienu reizi dienā, jo tad var rasties vairāk blakusparādību.

Bērni un pusaudži

Roclanda nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem, jo zāļu drošums un efektivitāte šajā vecumgrupā nav zināma.

Citas zāles un Roclanda

Roclanda var mijiedarboties ar citām zālēm. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, it sevišķi, ja tās satur citu latanoprostam līdzīgu prostaglandīna analogu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Nelietojiet Roclanda grūtniecības laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Uzreiz pēc Roclanda lietošanas Jums var būt neskaidra vai normai neatbilstoša redze. Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, kamēr redze nav kļuvusi skaidra.

Roclanda satur benzalkonija hlorīdu

Šīs zāles satur benzalkonija hlorīdu, ko var uzsūkt mīkstās kontaktlēcas un kas var mainīt kontaktlēcu krāsu. Pirms šo zāļu lietošanas Jums ir jāizņem kontaktlēcas, un tās ievietot atpakaļ drīkstat ne ātrāk kā pēc 15 minūtēm.

Benzalkonija hlorīds var izraisīt arī acu kairinājumu, it īpaši tad, ja Jums ir sausas acis vai radzenes (caurspīdīgā slāņa acs priekšējā daļā) bojājumi. Ja pēc šo zāļu lietošanas Jums ir neparasta sajūta acī, durstīšana vai sāpes acī, konsultējieties ar ārstu.

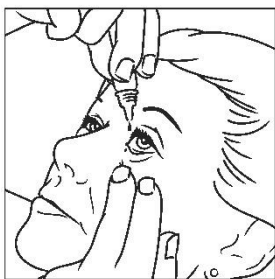
3. Kā lietot Roclanda

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Lietojiet Roclanda tikai acīs (okulārai lietošanai).

Ieteicamā deva ir viens piliens slimības skartajā acī vienu reizi dienā vakarā. Lietojiet zāles katru dienu apmēram vienā un tajā pašā laikā. Nelietojiet tās biežāk kā vienu reizi dienā.

Kā lietot



- Vispirms nomazgājiet rokas.
- Atverot vai aizverot pudelīti, nepieskarieties pilinātāja galam ar pirkstiem. Tas var inficēt acu pilienus.
- Noskrūvējiet pudelītes vāciņu un uz tīras virsmas nolieciet vāciņu uz sāniem. Joprojām pudelīti turiet tā, lai pilinātāja gals nekam nepieskartos.
- Pudelīti, pavērstu uz leju, turiet starp īkšķi un pirkstiem.
- Atlieciet galvu.

- Ar tīru pirkstu pavelciet uz leju apakšējo plakstiņu, lai starp plakstiņu un aci izveidotu “kabatu”. Tur būs jāiepilina piliens.
- Pietuviniet pudelītes pilinātāja galu acij. Ja tas palīdz, dariet to spoguļa priekšā.
- Nepieskarieties ar pilinātāja galu acij, plakstiņam, apkārtejai ādai vai citām virsmām. Tas var inficēt acu pilienu.
- Viegli saspiediet pudelīti, lai acī iepilinātu vienu Roclanda pilienu.
- Katru reizi acī iepiliniet tikai vienu pilienu. Ja pilienu netrāpījāt acī, mēģiniet vēlreiz.
- Piespiediet pirkstu skartās acs kaktiņam pie deguna. Turiet 1 minūti, acs plakstiņam paliekot aizvērtam.
- **Ja pilieni jālieto abās acīs**, šīs darbības veiciet arī otrai acij, kamēr pudelīte ir atvērta.
- Uzlieciet vāciņu, lai aizvērtu pudelīti.
- Ielieciet pudelīti kastītē, lai acu pilienu pasargātu no gaismas, līdz tie atkal būs nepieciešami.

Ja lietojat vēl citus acu pilienu, pēc to lietošanas nogaidiet vismaz piecas minūtes un tikai tad lietojiet Roclanda. Ja lietojat acu ziedi, tā jālieto pēdējā.

Ja esat lietojis Roclanda vairāk nekā noteikts

Izskalojiet aci ar siltu ūdeni. Vairs nepiliniet nevienu pilienu, kamēr nebūs pienācis laiks nākamajai regulārajai devai.

Ja esat aizmirsis lietot Roclanda

Lietoiet nākamo devu, kad bija plānots. Nelietoiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Nelietoiet skartajā acī vairāk kā vienu pilienu dienā.

Ja pārtraucat lietot Roclanda

Nepārtrauciet Roclanda lietošanu bez iepriekšējas konsultēšanās ar ārstu. Ja pārtrauksiet Roclanda lietošanu, spiediens acī netiks kontrolēts, un tas var izraisīt redzes zudumu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lietojošiem Roclanda un citas zāles, kas satur tikai latanoprostu un netarsudilu, novērotas šādas blakusparādības:

- **Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)**
 - *Acu blakusparādības:*
 - acs apsārtums; smalkas nogulsnes acs priekšējā daļā un sāpes pilināšanas vietā; pakāpeniska brūnā pigmenta daudzuma palielināšanās acs krāsainajā daļā (varavīksnenē), kas var mainīt acs krāsu; pakāpeniskas skropstu izmaiņas, kas ietver tumšāku krāsu, garuma un biezuma palielināšanos un lielāku daudzumu
- **Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10)**
 - *Acu blakusparādības:*
 - acs infekcija vai iekaisums; acs sausums vai sīkas plaisiņas šķidrums plēvītē uz acs virsmas; izdalījumi no acs; plakstiņu nieze; acs apduļķošanās un neliela redzes pasliktināšanās; sāpes acī; graušanas vai svešķermeņa sajūta acī; vispārējs acs apsārtums neilgi pēc pilināšanas; sarkani punktiņi vai plankumiņi acī; alergiskas reakcijas izraisīts konjunktivīts (acs iekaisums vai izteikti redzami acs asinsvadi); asarošana; pietūkums ap aci; kreveles uz plakstiņu malām; redzes miglošanās
 - *Vispārējās blakusparādības:*
 - sejas ādas apsārtums vai nieze

- **Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100)**
 - *Acu blakusparādības:*
 - paaugstināts šķidrums spiediens acī; acs krāsainās daļas (varavīksnenes) iekaisums; varavīksnenes izspiešanās; acs caurspīdīgās gļotādas krokošanās pie apakšējā plakstiņa; aklums; redzes miglošanās, dubultošanās vai gaismas oreoli ap objektiem; asaru kanāla nosprostošanās; iekrāsojušies plankumiņi uz acs virsmas; plakstiņu sausums; acs sausums, ko izraisījis plakstiņu dziedzeru iekaisums; acs alergija; spīdīgas/stiklainas acis; nogurums; nejutīgums vai dedzināšana acī; apakšējā plakstiņa patoloģiska izvēršanās uz āru; skropstu izkrišana; diabēta izraisīta acu slimība; pastiprināta jutība pret gaismu; acs plakstiņa ādas krāsas maiņa
 - *Blakusparādības citās ķermeņa daļās:*
 - aizlikts deguns; deguna asiņošana; diskomforts un sāpes degunā; galvassāpes; reibonis; slikta pašsajūta (slikta dūša, vemšana); ādas apsārtums vai nieze; sausa āda; ādas sabiezēšana; sāpes, spazmas vai vājums muskuļos; sāpes locītavās; sāpes žoklī; ādas skrāpējumi; skrimšļu iekaisums; sāpes krūtīs (stenokardija); sirdsklauves (paātrināta sirdsdarbība); astma; elpas trūkums (aizdusa)
- **Reti (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 1000)**
 - *Acu blakusparādības:*
 - tūskas vai skrambu/bojājumu pazīmes uz acs virsmas; pietūkums ap aci (periorbitāla tūska); skropstu augšana nepareizā virzienā vai papildu skropstu rinda; rētošanās uz acs virsmas; šķidrums uzkrāšanās acs krāsainajā daļā (varavīksnenes cista); plakstiņu ādas reakcija; tumšāka plakstiņu āda; vīrusinfekcija acī, ko izraisījis *Herpes simplex* vīrus (HSV)
 - *Blakusparādības citās ķermeņa daļās:*
 - astmas paasinājums; spēcīga ādas nieze
- **Ļoti reti (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10 000)**
 - *Acu blakusparādības:*
 - iekritušas acis (acs rievās padziļināšanās)
 - *Blakusparādības citās ķermeņa daļās:*
 - stenokardijas pastiprināšanās pacientiem ar sirds slimību

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Roclanda

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudelītes un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērta pudelīte: uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Pēc pudelītes atvēršanas: uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Lai izvairītos no infekcijām, izmetiet pudelīti, kad pagājušas 4 nedēļas kopš tās pirmās atvēršanas, un izmantojiet jaunu pudelīti.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Roclanda satur

- Aktīvās vielas ir latanoprosts un netarsudils. Viens ml šķīduma satur 50 mikrogramus latanoprosta un 200 mikrogramus netarsudila (mesilāta veidā).
- Citas palīgvielas ir benzalkonija hlorīds (skatīt 2. punkta sadaļu “Roclanda satur benzalkonija hlorīdu”), mannīts, borskābe, nātrija hidroksīds (*pH* pielāgošanai) un ūdens injekcijām.

Roclanda ārējais izskats un iepakojums

Roclanda ir dzidrs, šķīdrs acu pilienu šķīdums plastmasas pudelītē. Katra pudelīte satur 2,5 ml zāļu, un katrs iepakojums satur 1 vai 3 pudelītis ar skrūvējamu vāciņu. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Santen Oy
Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Somija

Ražotājs

Santen Oy
Kelloportinkatu 1, 33100 Tampere, Somija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Santen Oy
Τηλ: +358 (0) 3 284 8111

Österreich

Santen Oy
Tel: +43 (0) 720116199

España

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

Polska

Santen Oy
Tel.: +48(0) 221042096

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

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)

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.