

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Roclanda 50 mikrogramov/ml + 200 mikrogramov/ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter raztopine vsebuje 50 mikrogramov latanoprost in 200 mikrogramov netarsudila (v obliki mesilata).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

En ml raztopine vsebuje 200 mikrogramov benzalkonijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina

Bistra, brezbarvna tekočina, pH 5 (približno).

Osmolalnost: 280 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Roclanda je indicirano za znižanje zvišanega intraokularnega tlaka (IOP - intraocular pressure) pri odraslih bolnikih s primarnim glavkomom z odprtim zakotjem ali očesno hipertenzijo, pri katerih monoterapija s prostaglandinom ali netarsudilom ne zadošča za zadostno znižanje IOP.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Roclanda sme začeti le oftalmolog ali zdravstveni delavec, usposobljen za oftalmologijo.

Odmerjanje

Uporaba pri odraslih, vključno s starejšimi

Priporočeni odmerek je ena kapljica v obolelo oko (oboleli očesi) enkrat na dan zvečer. Bolniki si v obolelo oko (oboleli očesi) ne smejo dati več kot eno kapljico na dan.

Če bolnik izpusti en odmerek, naj zdravljenje nadaljuje z naslednjim večernim odmerkom.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Roclanda pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za okularno uporabo.

Podatki o možnih interakcijah, specifičnih za latanoprost + netarsudil, so opisani v poglavju 4.5. Če se latanoprost + netarsudil uporablja sočasno z drugimi topikalnimi očesnimi zdravili, se mora vsako posamezno zdravilo dati s presledkom vsaj petih minut. Zaradi vazodilatacijskih lastnosti netarsudila se morajo druge vrste očesnih kapljic dati pred latanoprostom + netarsudilom. Mazila za oko se dajejo nazadnje.

Kontaktne leče je treba pred vkapanjem latanoprosta + netarsudila odstraniti, bolnik si jih lahko spet vstavi 15 minut po uporabi zdravila (glejte poglavje 4.4).

Kot pri vseh očesnih kapljicah je priporočljivo za eno minuto pritisniti na solzno vrečko pri medialnem kantsu (punktalna okluzija), da se zmanjša možnost sistemske absorpcije zdravila. To je treba narediti takoj po vkapanju vsake kapljice.

S konico kapalnega dela vsebnika se ne sme dotikati očesa, okoliških struktur, prstov ali drugih površin, zato da se raztopina ne kontaminira. V primeru uporabe kontaminirane raztopine lahko pride do resnih poškodb očesa in posledične izgube vida.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pigmentacija irisa

Latanoprost lahko postopoma spremeni barvo očesa, tako da zveča količino rjavega barvila v šarenici (irisu). Pred začetkom zdravljenja se mora bolnike obvestiti o možnosti trajne spremembe očesne barve. Enostransko zdravljenje lahko povzroči trajno heterokromijo.

Niso dokazali, da bi zvečana pigmentacija irisa imela kakšne negativne klinične posledice in zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo latanoprost, se lahko nadaljuje, tudi če nastopi pigmentacija irisa. Vendar pa je treba bolnike redno spremljati in če tako zahteva klinično stanje, se lahko opusti zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo latanoprost.

Herpetični keratitis

Zdravilo/-a, ki vsebuje/-jo latanoprost, se mora/-jo previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo herpetičnega keratitisa, izogibati pa se mu/jim je potrebno v primerih aktivnega keratitisa, ki ga povzroča virus herpesa simpleksa, in pri bolnikih z anamnezo recidivnega herpetičnega keratitisa, ki je specifično povezan s prostaglandinskimi analogi.

Tveganje makularnega edema

O makularnem edemu pri uporabi zdravil, ki vsebujejo latanoprost, so poročali predvsem pri afakičnih bolnikih, prevdofakičnih bolnikih s pretrgano zadajšnjo lečno ovojnico ali lečami sprednjega prekata ali pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za cistoidni makularni edem (npr. diabetično retinopatijo in okluzijo retinalne vene). Zdravila, ki vsebujejo latanoprost, se morajo uporabljati previdno pri afakičnih bolnikih, prevdofakičnih bolnikih s pretrgano zadajšnjo lečno ovojnico ali lečami sprednjega prekata ali pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za cistoidni makularni edem.

Tveganje iritisa/uveitisa

Pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja, ki zvečujejo dovzetnost za iritis/uveitis, se lahko zdravila, ki vsebujejo latanoprost uporabljajo s previdnostjo.

Poslabšanje astme

Izkušnje z uporabo latanoprost pri bolnikih z astmo so omejene, vendar so v obdobju trženja zdravila poročali o nekaj primerih poslabšanja astme in/ali dispneje. Zato se morajo astmatični bolniki zdraviti previdno, dokler ne bo na voljo dovolj izkušenj z uporabo te kombinacije.

Periorbitalno obarvanje kože

Periorbitalno obarvanje kože so opazili pri zdravljenju z zdravili, ki vsebujejo latanoprost, o tem so večinoma poročali pri japonskih bolnikih. Dosedanje izkušnje kažejo, da periorbitalno obarvanje kože ni trajno in da je bilo v nekaterih primerih reverzibilno med nadaljevanjem zdravljenja z latanoprostom.

Spremembe trepalnic

Zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo latanoprost, lahko postopoma spremeni trepalnice in kožne dlačice zdravljenega očesa in okolnih predelov; te spremembe vključujejo zvečano dolžino, debelino, pigmentacijo, število trepalnic ali dlačic in napačno usmerjeno rast trepalnic. Po opustitvi zdravljenja so spremembe trepalnic reverzibilne.

Vsebnost benzalkonijevega klorida

To zdravilo vsebuje benzalkonijev klorid.

Poročali so, da benzalkonijev klorid povzroča draženje oči, simptome suhega očesa ter lahko vpliva na solzni film in površino roženice, znano pa je tudi, da povzroči obarvanje mehkih kontaktnih leč. Pri bolnikih s suhimi očmi in bolnikih, pri katerih je roženica lahko prizadeta, ga je treba uporabljati previdno.

V primeru dolgotrajne uporabe je treba bolnike spremljati.

Učinkovitosti zdravila Roclanda pri zdravljenju, daljšem od 12 mesecev, niso raziskovali.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije interakcij *in vitro* so pokazale, da lahko pride do precipitacije, kadar očesne kapljice, ki vsebujejo timerosal, zmešamo z latanoprostom + netarsudilom. Druge očesne kapljice je potrebno uporabiti s presledkom vsaj petih minut (glejte poglavje 4.2).

Študije *in vitro* so pokazale, da obstaja možnost, da netasurdil inhibira izoencime s CYP450 v roženici, vendar doslej niso ugotovili kliničnih dokazov lokalnih farmakokinetičnih interakcij.

Po sočasni očesni uporabi dveh prostaglandinskih analogov so poročali o paradoksnem zvišanju IOP. Zato uporaba dveh ali več prostaglandinov, prostaglandinskih analogov ali prostaglandinskih izpeljank ni priporočljiva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi latanoprost + netarsudila pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Med nosečnostjo ni pričakovati nobenih učinkov, saj je sistemska izpostavljenost netarsudilu zanemarljiva (glejte poglavje 5.2). Študije intravenskega dajanja netarsudila živalim ne kažejo

neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja pri klinično pomembnih izpostavljenostih (glejte poglavje 5.3).

Latanoprost ima potencialno škodljive farmakološke učinke v nosečnosti in/ali na plod/novorojenčka (glejte poglavje 5.3).

Zato se latanoprost + netarsudil v nosečnosti ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se netarsudil/presnovki izločajo v materino mleko. Učinkov na dojene novorojence/otroke sicer ne pričakujemo, ker naj bi bila sistemska izpostavljenost doječih mater netarsudilu zanemarljiva, vendar ustrezni klinični podatki niso na voljo (glejte poglavje 5.2). Latanoprost in njegovi presnovki se lahko izločajo v materino mleko. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Roclanda, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih netarsudila na plodnost moških ali žensk. Učinkov ne pričakujemo, ker je sistemska izpostavljenost netarsudilu zanemarljiva (glejte poglavje 5.2). Za latanoprost ni bilo ugotovljeno, da bi v študijah na živalih imel kakršnekoli učinke na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Roclanda ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če ima po vkapanju kapljic bolnik začasno zamegljen vid, mora počakati, da se mu vid zbistri, preden sme voziti ali upravljati stroje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši opaženi neželeni učinek v zvezi z očmi je hiperemija veznice, o kateri so poročali pri 46 % bolnikov. Drugi neželeni učinki v zvezi z očmi, o katerih poročajo, so bolečina na mestu vkapanja (14 %), cornea verticillata (12 %) in pruritus očesa (7 %). Večina neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih študijah z uporabo zdravila Roclanda, je bila povezana z očmi, učinki pa so bili blagi do zmerni. Na podlagi kliničnih študij je hiperemija veznice, o kateri so poročali pri približno 46 % bolnikov, povzročila prekinitvev zdravljenja pri 4,9 % bolnikov.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

O naslednjih neželenih učinkih so poročali pri dajanju latanoprost + netarsudila enkrat na dan in med kliničnimi študijami in v obdobju trženja zdravila s posamičnima sestavinama latanoprostom in netarsudilom. Neželeni učinki so navedeni v skladu s klasifikacijo organskih sistemov po MedDRA. Znotraj vsake skupine organskih sistemov so neželeni učinki navedeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	redki	herpetični keratitis ²
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost
Bolezni živčevja	občasni	glavobol, nehotene mišične kontrakcije, omotica, izpad vidnega polja ³

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Očesne bolezni	zelo pogosti	hiperemija veznice ¹ , cornea verticillata ¹ , bolečina na mestu vkapanja hiperpigmentacija irisa ² , spremembe trepalnic in kožnih dlačic na vekah (zvečana dolžina, debelina, pigmentacija in število trepalnic) ²
	pogosti	krvavitev veznice, zamegljen vid, povečano solzenje, eritem veke, pruritus očesa draženje očesa, zmanjšana ostrina vida, edem veke, točkasti keratitis, motnja roženice, edem veznice, alergijski konjunktivitis, fotofobija, bolečina v očesu, suho oko, občutek tujka v očeh, kraste na robu vek, blefaritis, eritem na mestu vkapanja, nelagodje na mestu vkapanja, prisotno obarvanje roženice z vitalnim barvilom
	občasni	pruritus očesnih vek, bolezen veznice, motnjava roženice, izcedek iz očesa, roženični depoziti, konjunktivitis, pridobljena dakriostenoza, očesno vnetje, parestezija oči, folikli veznice, otekanje očesa, disfunkcija Meibomovih žlez, pigmentacija roženice, diplopija, neinfekcijski konjunktivitis, nenormalen občutek v očesu, keratitis, refrakcijska motnja, migljanje v sprednjem očesnem prekatu, draženje veznice, zvišan intraokularni tlak, izpuščaj na vekah, suha koža veke, rast trepalnic, motnje solzenja, iritis, poslabšanje vida, distrofija roženice, izsušenost na mestu vkapanja, srbenje na mestu vkapanja, reakcija na mestu vkapanja, zaplet na očeh, povezan s pripomočkom, utrujenost,

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
		parestezija na mestu vkapanja, makularni edem, vključno s cistoidnim makularnim edemom ² , uveitis ² , očesna hiperemija, diabetična retinopatija ³ , očesna alergija ³ , očesno neugodje, motnja očesnih vek ³ , ektropij ³ , lentikularne motnjave ³ , astenopija ³ , episkleralna hiperemija ³ , vid z obročasti odsevi okrog vira svetlobe (halo učinek) ³ , vnetje sprednjega prekata ³ , slepota ³ , konjuktivohalaza, ekcem vek ³ , glavkom ³ , adhezije šarenice ³ , iris bombé ³ , očesna hipertenzija ³ , draženje na mestu vkapanja ³ , videz steklenih oči ³ , edem na mestu vkapanja ³ , obarvanje veznice ³ , zvečano razmerje med premerom ekskavacije in premerom papile vidnega živca ³ , madaroza ³ , blefaralna pigmentacija, očesna bolezen, krvavitev v mrežnico, fotofobija
	redki	edem roženice ² , razjeda roženice ² , periorbitalni edem ² , trihiza ² , distihiza ² , cista šarenice ² , lokalizirana kožna reakcija na vekah ² , potemnitev palpebralne kože očesnih vek ² , psevdopemfigoid očesne veznice ² ,
	zelo redki	periorbitalne spremembe in spremembe veke, ki povzročijo poglobitev sulkusa očesne veke ²
Srčne bolezni	občasni	angina ² , palpitanje ²
	zelo redki	nestabilna angina ²
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	epistaksa, nosna kongestija, neugodje v nosu ³ , rinalgija ³ , astma ² , dispneja ²
	redki	poslabšanje astme ²
Bolezni prebavil	občasni	navzea, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	pogosti	kontaktni dermatitis

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	občasni	lihenifikacija, suha koža, eritem, bolezen kože, alergijski dermatitis ³ petehije, ekcem
	redki	pruritus ²
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	bolečina v čeljusti, mialgija ² , artralgija ² , polihondritis ³ , mišična oslabelost, Sjogrenov sindrom
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občasni	bolečina v prsih ² ,
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	občasni	opraskanina (ekskoriacija) ³ ,

¹ Za več informacij glejte *Opis izbranih neželenih učinkov*.

² Dodatna neželena reakcija, ugotovljena pri monoterapiji z latanoprostom

³ Dodatna neželena reakcija, ugotovljena pri monoterapiji z netarsudilom

Opis izbranih neželenih učinkov

Hiperemija veznice

Hiperemija veznice je bil neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali v povezavi z zdravljenjem z latanoprostom + netarsudilom v kliničnih študijah, pripisujejo ga vazodilacijskemu učinku skupine zdravil zaviralcev Rho kinaze. Hiperemija veznice je bila praviloma blaga in sporadična. Vendar pa je razmeroma majhen delež preskušancev z zmerno ali hudo hiperemijo zaradi tega neželenega učinka prekinil zdravljenje (5,0 % v kliničnih študijah 3. faze).

Cornea verticillata

Cornea verticillata se je pojavila pri približno 13 % bolnikov v nadzorovanih kliničnih študijah 3. faze. Corneo verticillato pri bolnikih, zdravljenih z latanoprostom + netarsudilom, so prvič opazili po 4 tednih vsakodnevnega odmerjanja. Ta učinek pri bolnikih ni povzročil opaznih funkcionalnih sprememb vida. Večina primerov corneae verticillate je izzvenela po prekinitvi zdravljenja. Pojavnost corneae verticillate je bila večja v določenih podpopulacijah: pri starejših (≥ 65 let) v primerjavi z mlajšimi (18,8 v primerjavi s 11,5 %); pri moških v primerjavi z ženskami (18,8 v primerjavi z 13,0 %) in pri belcih v primerjavi z drugimi rasami (21,7 v primerjavi s 2,5 %).

Pigmentacija šarenice

Zdravilo Roclanda vsebuje latanoprost, ki je analog prostaglandina F2 α . Neželeni učinki, povezani z latanoprostom, so večinoma očesni po naravi. V 5-letni varnostni študiji latanoprosta se je pri 33 % bolnikov razvila pigmentacija irisa (glejte poglavje 4.4).

To spremembo barve oči so našli pretežno pri bolnikih s šarenicami mešanih barv, tj. modrorjavimi, sivorjavimi, rumenorjavimi in zelenorjavimi. V študijah z latanoprostom sprememba navadno nastopi v prvih 8 mesecih zdravljenja, redko v drugem ali tretjem letu, niso pa je ugotovili po četrtem letu zdravljenja. Hitrost napredovanja pigmentacije irisa se sčasoma zmanjša in je stabilna pet let. Učinka zvečane pigmentacije od petih let naprej niso ocenili. Pri večini primerov je sprememba barve šarenic majhna in je klinično pogosto ne opazimo. Pogostnost pri bolnikih z mešanimi barvami šarenic je segala od 7 do 85 %, najpogostejša je bila pri rumenorjavih irisih. Pri bolnikih s homogeno modrimi očmi spremembe niso ugotovili, pri bolnikih s homogeno sivimi, zelenimi ali rjavimi očmi pa so spremembo našli le poredkoma.

Sprememba barve je posledica zvečane vsebnosti melanina v stromalnih melanocitih irisa in ne posledica zvečanega števila melanocitov. Rjava pigmentacija okrog zenice se v prizadetih očeh značilno koncentrično širi proti periferiji, lahko pa vsa šarenica ali njeni deli postanejo bolj rjavkasti.

Po prenehanju zdravljenja niso opazili nadaljnega porasta rjavega irisnega barvila. V dosedanjih kliničnih študijah ni bil povezan s kakšnim simptomom ali patološkimi spremembami.

Zdravljenje ni vplivalo niti na nevuse niti na pege šarenice. V kliničnih študijah niso ugotovili kopičenja pigmenta v trabekularnem omrežju ali kje drugje v sprednjem prekatu.

Druge posebne populacije

Starejši bolniki

Z izjemo corneae verticillate (glejte zgoraj) niso opazili razlik v varnostnem profilu latanoprost + netarsudila med osebami, starimi < 65 in ≥ 65 let.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Sistemska izpostavljenost netarsudilu, ki je sestavina latanoprost + netarsudila, se je po lokalni očesni uporabi izkazala za zanemarljivo.

Razen draženja oči in hiperemije veznic ne poznamo nobenih drugih neželenih učinkov na očeh po prevelikem odmerjanju latanoprost.

Če pride do naključnega zaužitja latanoprost, so lahko koristne naslednje informacije: ena platenka vsebuje 125 mikrogramov latanoprost. Pri prvem prehodu skozi jetra se ga presnovi več kot 90 %. Intravenska infuzija 3 mikrogramov/kg zdravim prostovoljcem ni povzročila nikakršnih simptomov, odmerek 5,5-10 mikrogramov/kg pa je povzročil navzeo, bolečine v trebuhu, omotico, utrujenost, vročinske valove in znojenje. Opicam so infundirali latanoprost intravensko v odmerkih do 500 mikrogramov/kg brez pomembnejših učinkov na kardiovaskularni sistem.

Intravensko dajanje latanoprost opicam je bilo povezano s prehodno bronhokonstrikcijo. Vendar pa pri bolnikih z zmerno bronhialno astmo latanoprost ni povzročil bronhokonstrikcije, če so ga topikalno aplicirali v oči v sedemkratniku kliničnega odmerka.

Če bi prišlo do prevelikega lokalnega odmerka latanoprost + netarsudila, lahko oko oziroma oči splaknemo z vodo iz pipe. Zdravljenje prevelikega odmerjanja bi vključevalo podporno in simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za očesne bolezni, zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice, oznaka ATC: S01EE51

Mehanizem delovanja

Zdravilo Roclanda vsebuje dve učinkovini: latanoprost in netarsudil. Ti dve sestavini znižujeta IOP, tako da zvečata odtekanje očesne vodice. Čeprav tako latanoprost kot netarsudil znižujeta IOP tako, da zvečata odtekanje očesne vodice, sta njuna mehanizma delovanja različna.

Študije na živalih in človeku kažejo, da je glavni mehanizem delovanja netarsudila, ki je zaviralec kinaze Rho, zvečan trabekularni iztok. Te študije kažejo tudi, da netarsudil znižuje IOP z zniževanjem episkleralnega venskega tlaka.

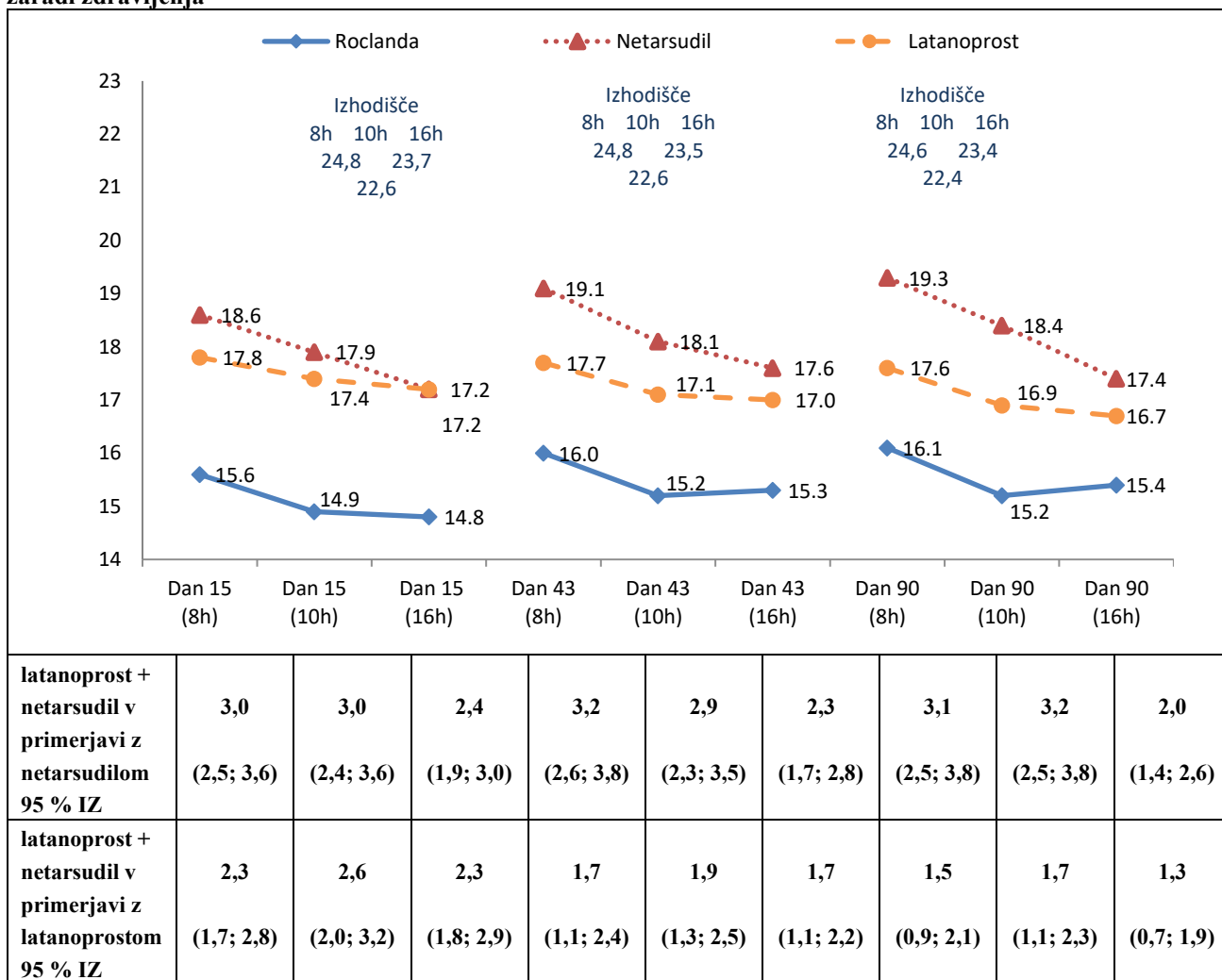
Študije na živalih in človeku kažejo, da je glavni mehanizem delovanja latanoprost, ki je analog prostaglandina F_{2α}, zvečan uveoskleralni iztok, čeprav so pri človeku poročali o nekoliko zvečani odtočni zmožnosti (zmanjšanem uporju proti iztekanju).

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Roclanda so ocenjevali v 3 randomiziranih, dvojno slepih multicentričnih kliničnih študijah 3. faze pri 1.686 bolnikih z glavkomom z odprtim zakotjem in očesno hipertenzijo. V študiji 301 in 302 so bile vključene osebe z IOP < 36 mmHg, primerjali pa so učinek latanoprost + netarsudila, danega enkrat na dan, z individualno danim netarsudilom 0,02 % enkrat na dan in latanoprostom 0,005 % enkrat na dan na zniževanje IOP. Zdravljenje je v študiji 301 trajalo 12 mesecev, v študiji 302 pa 3 mesece. Mediana starost udeležencev študije je bila 66 let (razpon od 18 do 99 let). V študiji 303 so ocenili očesno hipotenzivno učinkovitost latanoprost + netarsudila v primerjavi z zdravilom Ganfort® (bimatoprost 0,03 %/timolol 0,5 %). Zdravljenja je trajalo 6 mesecev.

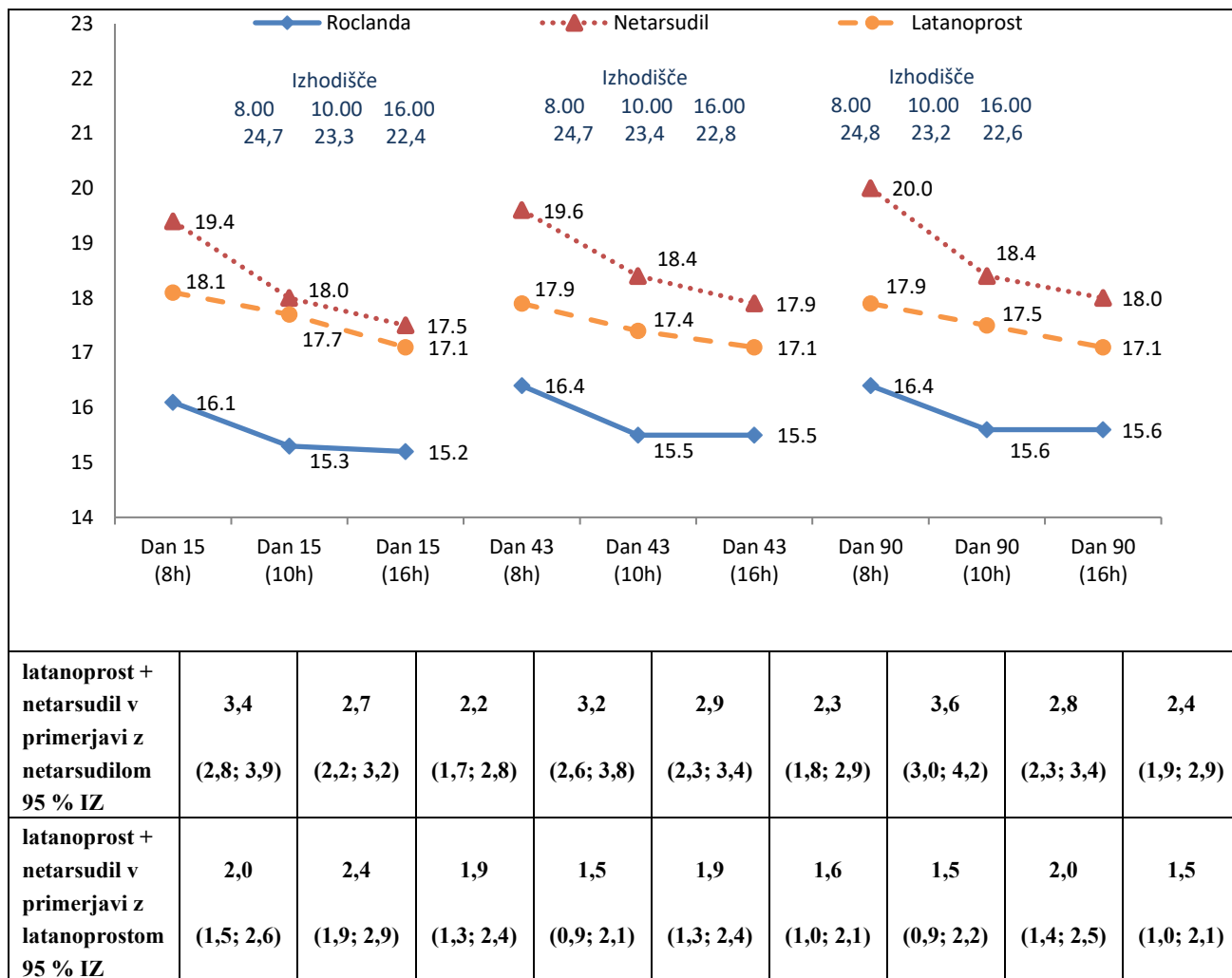
Študiji 301 in 302 sta bili zasnovani, da bi pokazali superiornost latanoprost + netarsudila, danega enkrat na dan zvečer, nad posamičnima sestavinama netarsudilom 0,02 % enkrat na dan in latanoprostom 0,005 % enkrat na dan. Merilo primarnega izida učinkovitosti je bilo povprečje metode najmanjših kvadratov (least squares – LS) IOP v vsaki od 9 časovnih točk, izmerjenih ob 08:00, 10:00 in 16:00 uri 15., 43. in 90. dne. Povprečni učinek zniževanja IOP latanoprost + netarsudila je bil za 1 to 3 mmHg večji kot monoterapija bodisi z netarsudilom 0,02 % bodisi z latanoprostom 0,005 % v vsem trimesečnem obdobju (sliki 1 in 2). V študiji 301 je znižanje IOP trajalo še naprej in kazalo statistično superiornost latanoprost + netarsudila vse 12-mesečno obdobje zdravljenja. V vseh primerih so bile razlike v povprečju IOP po metodi LS klinično pomembne in statistično signifikantne ($p < 0,0001$) vse trimesečno obdobje. Približno 30 % bolnikov, vključenih v študije 3. faze, je imelo izhodiščni IOP ≥ 27 mmHg (132, 136 oziroma 143 v skupinah, zdravljenih z latanoprostom + netarsudilom, latanoprostom oziroma netarsudilom). Pri teh bolnikih je latanoprost + netarsudil pokazal statistično značilno večjo učinkovitost pri zniževanju IOP v primerjavi z vsako od njegovih sestavin v vseh časovnih točkah. V obeh študijah v primerjavi z latanoprostom samim je kombinirano zdravilo zmanjšalo IOP za dodatnih 1,7 mmHg do 3,7 mmHg, v primerjavi z netarsudilom samim pa za dodatnih 3,4 mmHg do 5,9 mmHg.

Slika 1: Povprečni IOP (mmHg) v študiji 301 po skupinah zdravljenja in razlikah povprečnega IOP zaradi zdravljenja



Povprečni IOP po metodi LS v vsaki časovni točki po izhodišču je bil izračunan z analizo kovariance, prilagojene za izhodiščni IOP, in na temelju ugotovljenih podatkov za vse randomizirane osebe (238 v skupini z latanoprostom + netarsudilom, 244 v skupini z netarsudilom, 236 v skupini z latanoprostom).

Slika 2: Povprečni IOP (mmHg) v študiji 302 po skupinah zdravljenja in razlikah povprečnega IOP zaradi zdravljenja



Povprečni IOP po metodi LS v vsaki časovni točki po izhodišču je bil izračunan z analizo kovariance, prilagojene za izhodiščni IOP, in na temelju ugotovljenih podatkov za vse randomizirane osebe (245 v skupini z latanoprostom + netarsudilom, 255 v skupini z netarsudilom, 250 v skupini z latanoprostom).

Približno 67 % oseb, vključenih v skupine študij 3. faze, zdravljene z latanoprostom + netarsudilom, so bile belci, 30 % je bilo črncev ali Afroameričanov. Več kot pol je bilo starih ≥ 65 let. Z izjemo pogostnosti corneae verticillate (poglavje 4.8) med rasami ali starostnimi skupinami niso ugotovili razlik v varnostnem profilu.

Pogostnost dokončanja v študijah 301 in 302 je bila manjša v skupinah, zdravljenih z latanoprostom + netarsudilom in z netarsudilom, kot v skupini z latanoprostom. Pogostnost prekinitve v 3. mesecu zaradi neželenih učinkov je bila v združenih skupinah, zdravljenih z latanoprostom + netarsudilom, 8,7 %, v primerjavi s 7,6 % v združeni skupini z netarsudilom in 1,0 % v združeni skupini z latanoprostom. Pogostnost prekinitve v študiji 301 v 12. mesecu zaradi neželenih učinkov je bila v skupini, zdravljeni z latanoprostom + netarsudilom, 19,7 %, v primerjavi z 21,7 % v skupini z netarsudilom in 1,7 % v skupini z latanoprostom. Prekinitve so bile večinoma povezane z dogodki, povezanimi z očmi. Neželeni učinek, povezan s prekinitvijo v skupini z latanoprostom + netarsudilom, o katerem so najpogosteje poročali, je bila hiperemija veznic (7,6 % v 12. mesecu). Očesni neželeni dogodki, o katerih so poročali pri latanoprostu + netarsudilu, so bili po izraženosti večinoma blagi.

Študija 303 je bila prospektivna, dvojno maskirana, randomizirana, multicentrična, aktivno kontrolirana 6-mesečna študija z vzporednimi skupinami, ki je ocenjevala varnost in očesno hipotenzivno učinkovitost latanoprostu + netarsudila v primerjavi z bimatoprostom + timololom pri

430 osebah s povišanim intraokularnim tlakom. Preiskovanci so bili naključno razporejeni v načrtovani režim zdravljenja s fiksnim odmerkom ene kapljice latanoprost + netarsudila (218 oseb), enkrat na dan vsak večer v obe očesi ali primerjalnim odmerkom ene kapljice bimatoprost + timolola (212 oseb) enkrat na dan vsak večer v obe očesi približno 180 dni po obdobju izpiranja.

Primarni rezultat učinkovitosti je bila primerjava latanoprost + netarsudila z bimatoprostom + timololom za povprečni IOP v določenih časovnih točkah v 2., 6. tednu in 3. mesecu. Primarna analiza je bila izvedena na populaciji ITT z imputacijo s pomočjo metode Markov Chain Monte Carlo (MCMC). Ta analiza je pokazala klinično neinferiornost očesne raztopine latanoprost + netarsudila glede na bimatoprost + timolol, odmerjen enkrat na dan v populaciji ITT z zgornjo mejo 95-odstotnih IZ okoli razlike (latanoprost + netarsudil - bimatoprost + timolol) $\leq 1,5$ mmHg ob vseh 9 časovnih točkah in $\leq 1,0$ mmHg v večini (6 od 9) časovnih točk od 2. tedna do 3. meseca, kar izpolnjuje merila za uspeh. Prag klinične neinferiornosti enkrat na dan latanoprost + netarsudila glede na bimatoprost + timolol enkrat na dan (razlika med skupinami $\leq 1,5$ mmHg) je bil v populaciji PP dokazan na 8 od 9 časovnih točk (08:00, 10:00 in 16:00) od 2. tedna do 3. meseca z uporabo metode MCMC. Vendar pa klinična neinferiornost v celoti ni bila dosežena, saj je bila v časovni točki 6. tedna ob 08:00 zgornja meja 95 % IZ 1,55. Na splošno je bilo v skupini, ki je prejela latanoprost + netarsudil, in bimatoprost + timolol, prišlo do podobnega povprečnega zmanjšanja IOP ves dan za približno 9,5 mmHg.

Celokupna stopnja prekinitve študijskega zdravljenja zaradi neželenih dogodkov, povezanih z zdravljenjem, je bila 11,2 %. Več preiskovancev v skupini, ki je prejela latanoprost + netarsudil enkrat na dan, je prekinilo študijsko zdravljenje zaradi neželenih dogodkov, povezanih z zdravljenjem, (20,2 %) v primerjavi s skupino bimatoprost + timolol enkrat na dan (1,9 %), večina neželenih dogodkov, povezanih z zdravljenjem, ki so privedli do prekinitve, pa je bila očesnih neželenih dogodkov, povezanih z zdravljenjem. V nobeni skupini zdravljenja niso poročali o resnih neželenih dogodkih, povezanih z zdravljenjem, varnostni profil pa ostaja skladen z znanim profilom za latanoprost + netarsudil in/ali samo latanoprost ali netarsudil.

Učinkovitost in varnost latanoprost + netarsudila pri osebah s prizadetim roženičnim epitelom ali sočasnimi boleznimi oči, npr. psevdoeksfoliacijo in sindromom razpršitve pigmenta, nista bili dokazani.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Roclanda za vse podskupine pediatrične populacije za znižanje zvišanega intraokularnega tlaka pri bolnikih z glavkomom z odprtim zakotjem ali očesno hipertenzijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Sistemska izpostavljenost netarsudilu in njegovemu aktivnemu presnovku AR-13503 so ovrednotili pri 18 zdravih osebah po topikalni očesni uporabi netarsudila 200 mikrogramov/ml enkrat na dan (ena kapljica obojestransko zjutraj) 8 dni. Po odmerku na 1. dan in 8. dan ni bilo določljivih koncentracij netarsudila (spodnja meja določljivosti (LLOQ) 0,100 ng/ml) v plazmi. Le pri enem preskušancu so 8. dan 8 ur po odmerku opazili eno koncentracijo aktivnega presnovka v plazmi 0,11 ng/ml.

Latanoprost (molekulska masa 432,58) je predstopnja zdravila, izopropilni ester, ki je sam po sebi neaktiven, po hidrolizi v kislino latanoprost pa postane biološko aktiven. Predstopnja zdravila se hitro absorbira skozi roženico in vsa učinkovina, ki vstopi v očesno vodico, se hidrolizira med prehodom skozi roženico. Študije pri človeku kažejo, da se najvišja koncentracija v očesni vodici doseže okrog 2 uri po topikalni uporabi. Po topikalni uporabi pri opicah se latanoprost porazdeli predvsem po sprednjem segmentu, veznicah in vekah. Le neznatne količine latanoprost dosežejo zadajšnji segment.

Biotransformacija

Netarsudil po lokalnem očesnem odmerku presnovijo esteraze v očesu v aktivni presnovek AR-13503.

Kislina latanoprost se v očesu praktično ne presnavlja. Poglavitna presnova poteka v jetrih. Razpolovna doba v plazmi je pri človeku 17 minut. Glavna presnovka, presnovka 1,2-dinor in 1,2,3,4-tetranor, imata v študijah na živalih nič ali zelo malo biološke aktivnosti in se izločata predvsem v urinu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Netarsudil

Predklinični podatki glede netarsudila na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in toksičnosti za razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Intravensko dajanje netarsudila brejim podganam in kuncem med organogenezo pri klinično pomembnih sistemskih izpostavljenostih ni povzročilo neželenih učinkov na zarodek in plod. Pri brejih podganah odmerek 0,1 mg/kg/dan ni pokazal neželenih učinkov na mater ali zarodek in plod, medtem ko so zvečano izgubo po implantaciji in zmanjšano sposobnost preživetja ploda ugotovili pri odmerku 0,3 mg/kg/dan in večjih odmerkih. Pri brejih samicah kuncev odmerek 3 mg/kg/dan ni pokazal neželenih učinkov na mater ali zarodek in plod, medtem ko so zvečano izgubo po implantaciji in zmanjšanje fetalne telesne mase ugotovili pri 5 mg/kg/dan.

Dolgoročnih študij pri živalih za ovrednotenje kancerogenega potenciala netarsudila niso izvedli.

Netarsudil v bakterijskem testu mutacij, v testu mišjega limfoma in testu mikronukleusov pri podganah ni bil mutagen.

Z modificiranim testom 3T3 NRU-PT *in vitro*, pri katerem so valovne dolžine razširili in vanje vključili tudi UVB-svetlobo, so ugotovili, da imata netarsudil in njegov aktivni presnovek AR-13503 morebiten fototoksični potencial.

Latanoprost

Očesno in tudi sistemsko toksičnost latanoprost so raziskovali pri več živalskih vrstah. Na splošno gledano živali latanoprost dobro prenašajo, varnostni faktor med kliničnim očesnim odmerkom in sistemsko toksičnostjo je vsaj 1.000. Pokazalo se je, da veliki odmerki latanoprost, približno 100-krat večji od kliničnega odmerka/kg telesne mase, dani intravensko neanesteziranim opicam, zvečajo frekvenco dihanja, kar je verjetno posledica kratkotrajne bronhokonstrikcije. V študijah na živalih niso ugotovili, da bi latanoprost imel lastnosti senzibilizacije.

V očesu pri odmerkih do 100 mikrogramov/oko/dan pri kuncih in opicah (klinični odmerek je približno 1,5 mikrograma/oko/dan) niso zaznali toksičnih učinkov. Pri opicah pa so dokazali, da latanoprost povzroča zvečano pigmentacijo šarenice. Zdi se, da je mehanizem zvečane pigmentacije spodbujanje nastajanja melanina v melanocitih šarenice brez ugotovljenih proliferativnih sprememb. Sprememba barve irisa je lahko trajna.

V študijah kronične očesne toksičnosti so pokazali, da uporaba latanoprost v odmerku 6 mikrogramov/oko/dan povzroči razširjeno palpebralno režo. Ta učinek je reverzibilen in se pojavi pri odmerkih, ki presegajo raven kliničnega odmerka. Tega učinka pri ljudeh niso ugotovili.

Ugotovili so, da je latanoprost negativen v testih povratne mutacije pri bakterijah, genski mutaciji pri mišjem limfomu in mišjem mikronukleusnem testu. V človeških limfocitih *in vitro* so ugotovili

kromosomske aberacije. Podobne učinke so opazili pri prostaglandinu F2 α , naravnem prostaglandinu, kar kaže, da je to učinek skupine.

Dodatne študije mutagenosti na nenačrtovani sintezi DNA *in vitro* in *in vivo* pri podganah so bile negativne in kažejo, da latanoprost nima mutagenih lastnosti. Študije kancerogenosti pri miših in podganah so bile negativne.

V študijah na živalih niso ugotovili, da bi imel latanoprost kakšen učinek na plodnost samcev ali samic. V študiji toksičnosti za zarodek pri podganah niso ugotovili toksičnosti latanoprosta za zarodek pri intravenskih odmerkih latanoprosta (5, 50 in 250 mikrogramov/kg/dan). Vendar je latanoprost povzročil embriofetalne učinke pri kuncih v odmerkih 5 mikrogramov/kg/dan in večjih odmerkih.

Odmerek 5 mikrogramov/kg/dan (približno 100-krat večji od kliničnega odmerka) je povzročil pomembno embriofetalno toksičnost, za katero je bila značilna zvečana pogostnost pozne resorpcije in splava in zmanjšana masa ploda.

Teratogenega potenciala niso zaznali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzalkonijev klorid
manitol
boroava kislina
natrijev hidroksid (za popravek pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Odperta plastenka: 4 tedne po prvem odprtju plastenke. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Roclanda dobavljajo v prozornih plastenkah iz polietilena majhne gostote (2,5 ml zdravila v 4-mililitrskem vsebniku), neprozorne bele kapalke iz belega polietilena majhne gostote, z neprozornimi belimi polipropilenskimi pokrovčki z navojem in zaporkami z zaščito pred poseganjem v zdravilo.

Škatla vsebuje 1 ali 3 plastenkami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 7. januarja 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Santen Oy
Kelloportinkatu 1
33100 Tampere
Finska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Roclanda 50 mikrogramov/ml + 200 mikrogramov/ml kapljice za oko, raztopina
latanoprost + netarsudil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml raztopine vsebuje 50 mikrogramov latanoprost in 200 mikrogramov netarsudila (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Benzalkonijev klorid, borova kislina, manitol, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

kapljice za oko, raztopina

1 x 2,5 ml

3 x 2,5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
okularna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Zavržite 4 tedne po prvem odprtju. Po odprtju shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Datum odprtja:

Datum odprtja (1): _____

Datum odprtja (2): _____

Datum odprtja (3): _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Roclanda

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA PLASTENKI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Roclanda 50 µg/ml + 200 µg/ml kapljice za oko, raztopina
latanoprost + netarsudil
okularna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Package leaflet: Navodilo za uporabo

Roclanda 50 mikrogramov/ml + 200 mikrogramov/ml kapljice za oko, raztopina latanoprost + netarsudil

Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno. Ne smete ga dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Roclanda in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Roclanda
3. Kako uporabljati zdravilo Roclanda
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Roclanda
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Roclanda in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Roclanda vsebuje učinkovini latanoprost in netarsudil. Latanoprost pripada skupini zdravil, ki se imenuje prostaglandinski analogi. Netarsudil pripada skupini zdravil, ki se imenuje zaviralci Rho kinaze. Učinkovini delujeta na različne načine, da zmanjšata količino tekočine in tako znižata tlak v očesu.

Zdravilo Roclanda se uporablja za zniževanje tlaka v očeh pri odraslih, ki imajo očesno bolezen, znano kot glavkom, ali ki imajo zvišan tlak v očeh. Če je tlak v očeh previsok, lahko okvari vaš vid.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Roclanda

Ne uporabljajte zdravila Roclanda

- če ste alergični na latanoprost ali netarsudil ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete uporabljati zdravilo Roclanda, če mislite, da za vas velja kaj od naslednjega:

- če imate suhe oči;
- če imate hudo astmo ali astmo, ki ni dobro nadzorovana;
- če ste imeli ali trenutno imate virusno okužbo očesa, ki jo povzroča virus herpesa simpleksa.

Ne uporabljajte zdravila Roclanda več kot enkrat na dan, saj lahko pride do več neželenih učinkov.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Roclanda se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker ni znano, ali je v tej starostni skupini varno ali učinkovito.

Druga zdravila in zdravilo Roclanda

Zdravilo Roclanda lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili. Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo, posebno tako, ki vsebuje drug prostaglandinski analog, kot je latanoprost.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Če ste noseči, ne uporabljajte zdravila Roclanda.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Takoj po uporabi zdravila Roclanda boste mogoče opazili zamegljen ali nenormalen vid. Ne vozite in ne uporabljajte strojev, dokler se vam vid ne zbistri.

Zdravilo Roclanda vsebuje benzalkonijev klorid

To zdravilo vsebuje benzalkonijev klorid, ki ga lahko absorbirajo mehke kontaktne leče in se spremeni barva kontaktnih leč. Pred uporabo tega zdravila morate odstraniti kontaktne leče in jih smete namestiti nazaj šele po 15 minutah.

Benzalkonijev klorid lahko povzroči tudi draženje oči, zlasti če imate suhe oči ali težave z roženico (prosojni, sprednji del očesa). Če imate po uporabi tega zdravila nenormalen občutek v očesu, vas zbada ali imate bolečine v očesu, se pogovorite z zdravnikom.

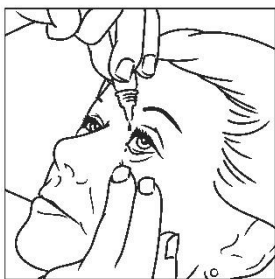
3. Kako uporabljati zdravilo Roclanda

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Roclanda uporabljajte samo za oči (okularna uporaba).

Priporočeni odmerek je ena kapljica v prizadeto oko enkrat na dan zvečer. Zdravilo uporabljajte vsak dan ob približno istem času. Ne uporabljajte ga več kot enkrat na dan.

Kako uporabljati zdravilo



- Preden začnete, si umijte roke.
- Ko odpirate ali zapirate plastenko, se ne dotikajte konice kapalke s prsti. Lahko bi se okužile očne kapljice.
- Odvijte pokrovček plastenke in ga odložite na čisto površino. Platenko še naprej držite in pazite, da se s kapalno konico ničesar ne dotaknete.
- Platenko držite obrnjeno navzdol med palcem in ostalimi prsti.
- Nagnite glavo nazaj.

- S čistim prstom povlecite spodnjo večo, tako da ustvarite „žep“ med večo in očesom. Kapljica bo šla tja noter.
- Kapalno konico približajte očesu. Če vam pomaga, to počnite pred ogledalom.
- S kapalno konico se ne dotikajte očesa, očesne veče, okolnih predelov ali drugih površin. Tako bi se lahko okužile očesne kapljice.
- Nežno stisnite plastenko, da boste sprostili eno kapljico zdravila Roclanda v oko.
- V posamezno oko vsakič kapnite samo eno kapljico. Če kapljica zgreši oko, poskusite znova.
- Pritisnite s prstom na očesni kotic pri nosu. Držite prst tam 1 minuto, tačas imejte oko zaprto.
- **Če morate kapljice uporabljati v obeh očesih**, zgornje korake ponovite še za drugo oko, plastenka pa naj pri tem ostane odprta.
- Pokrovček namestite nazaj na plastenko in jo zaprite.
- Dajte plastenko nazaj v škatlo, da boste zaščitili kapljice pred svetlobo, dokler jih ne boste spet potrebovali.

Če uporabljate še druge očesne kapljice, po njihovi uporabi počakajte vsaj 5 minut in šele nato uporabite zdravilo Roclanda. Če uporabljate očesno mazilo, ga uporabite nazadnje.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Roclanda, kot bi smeli

Oko si sperite s toplo vodo. Kapljic ne uporabljajte več, dokler ni čas za vaš naslednji redni odmerek.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Roclanda

Nadaljujte z naslednjim odmerkom, kot je predvideno. Ne uporabite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Ne uporabite več kot eno kapljico v prizadetem očesu enkrat na dan.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Roclanda

Ne prenehajte uporabljati zdravila Roclanda, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate uporabljati zdravilo Roclanda, tlak v vašem očesu ne bo nadzorovan, kar bi lahko povzročilo izgubo vida.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Naslednje neželene učinke so ugotovili pri zdravilu Roclanda in drugih zdravilih, ki vsebujejo samo latanoprost in samo netarsudil:

- **Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)**
 - *Učinki v očesu:*
 - pordelost očesa; drobne usedline na sprednji strani očesa in bolečina na mestu vkapanja kapljic; postopno zvečanje količine rjavega pigmenta v obarvanem delu očesa (v šarenici), kar povzroči spremenjeno barvo očesa; postopno naraščanje obarvanosti (potemnitev), dolžine, debeline in števila trepalnic.
- **Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)**
 - *Učinki v očesu:*
 - okužba ali vnetje očesa; suho oko ali majhne prekinitve tekočinske prevleke na očesni površini; izcedek iz očesa; srbenje očesnih vek; zamegljeno oko in rahlo poslabšanje vida; bolečina v očesu; občutek peska ali tujka v očesu; splošna pordelost očesa takoj po vkapanju kapljic; pordelost očesa v obliki peg ali lis; konjunktivitis (vnetje očesa ali močno vidne krvne žile), ki ga povzroči alergijska reakcija; solzenje oči; otekanje okrog očesa; krastavost očesnih vek; zamegljen vid;
 - *Splošni neželeni učinki*
 - pordelost ali srbenje kože na obrazu

- **Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)**
 - *Učinki v očesu:*
 - zvečan tlak tekočine v notranjosti očesa; vnetje obarvanega dela očesa (šarenice); izbočenost šarenice; zvečana nagubanost prozorne plasti, ki pokriva oko, tam, kjer prehaja v spodnjo veko; slepota; zamegljen ali dvojni vid ali vid z obročasti odsevi okrog vira svetlobe; zapora solzevodov; majhne obarvane pege na očesni površini; suhe očesne veke; suho oko, ki ga povzroči vnetje žlez v vekah; alergija očesa; bleščeče/steklene oči; utrujenost; odrevenelost ali pekoč občutek v očesu; nenormalno zavijanje roba spodnje veke navzven; izguba trepalnic; očesna bolezen, povezana s sladkorno boleznijo, zvečana občutljivost za svetlobo, obarvanje kože vek
 - *Neželeni učinki v drugih delih telesa*
 - zamašen nos, krvavitev iz nosu; neugodje in bolečina v nosu; glavobol; omotica; slabost s siljenjem na bruhanje (navzea, bruhanje); pordelost ali srbenje kože; suha koža; zadebelitev kože; mišična bolečina ali spazem ali šibkost; bolečine v sklepih; bolečina v čeljusti; praskanje kože; vnetje hrustanca; bolečina v prsih (angina); neprijetni občutki ob hitrem ali močnem utripanju srca (palpitacije); astma; kratka sapa (dispneja)
- **Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov)**
 - *Učinki v očesu:*
 - otekanje ali praskanje s poškodbo površine očesa; oteklina okrog očesa (periorbitalni edem); trepalnice, ki rastejo v napačno smer, ali dodatna vrsta trepalnic; brazgotinjenje površine očesa; s tekočino napolnjen predel v obarvanem delu očesa (cista šarenice); kožne reakcije na vekah; potemnitev kože vek; virusna okužba očesa, ki jo povzroči virus herpesa simpleksa (HSV - herpes simplex virus).
 - *Neželeni učinki v drugih delih telesa*
 - poslabšanje astme, hudo srbenje kože
- **Zelo redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 bolnikov)**
 - *Učinki v očesu:*
 - videz vdrtega očesa (poglobitev očesnega sulkusa)
 - *Neželeni učinki v drugih delih telesa*
 - poslabšanje angine pri bolnikih, ki imajo tudi bolezen srca

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Roclanda

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprta platenka: Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Po odprtju platenke: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Da preprečite okužbe, platenko zavržite 4 tedne po prvem odprtju in uporabite novo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Roclanda

- Učinkovini sta latanoprost in netarsudil. En ml raztopine vsebuje 50 mikrogramov latanoprosta in 200 mikrogramov netarsudila (v obliki mesilata).
- Druge pomožne snovi so benzalkonijev klorid (glejte poglavje 2 pod 'zdravilo Roclanda vsebuje benzalkonijev klorid'), manitol, borova kislina, natrijev hidroksid (za popravek pH) in voda za injekcije.

Izgled zdravila Roclanda in vsebina pakiranja

Zdravilo Roclanda je bistra tekoča raztopina očesnih kapljic v plastenki. Ena plastenka vsebuje 2,5 ml zdravila in vsako pakiranje vsebuje 1 ali 3 plastenkami z navojnim pokrovčkom. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Santen Oy
Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finska

Proizvajalec

Santen Oy
Kelloportinkatu 1, 33100 Tampere, Finska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 3

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.

Polska

Santen Oy

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

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)

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.