

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Roclanda 50 mikrogramů/ml + 200 mikrogramů/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje latanoprostum 50 mikrogramů a netarsudilum 200 mikrogramů (jako netarsudili mesilas).

Pomocná látka / pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 200 mikrogramů benzalkonium-chloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok.

Čirý, bezbarvý roztok, pH 5 (přibližně).

Osmolalita: 280 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Roclanda je indikován ke snižování zvýšeného nitroočního tlaku (*intraocular pressure*, IOP) u dospělých pacientů s primárním glaukomem s otevřeným úhlem či oční hypertenzí, u nichž monoterapie prostaglandinem nebo netarsudilem neposkytuje dostačující snížení IOP.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Roclanda může zahájit pouze oftalmolog nebo zdravotnický pracovník s kvalifikací v oftalmologii.

Dávkování

Použití u dospělých, včetně starších pacientů

Doporučené dávkování je jedna kapka do postiženého oka (postižených očí) jednou denně večer. Pacienti nemají do postiženého oka (očí) instilovat více než jednu kapku denně.

Pokud dojde k vynechání jedné dávky, má léčba pokračovat dávkou následující večer.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Roclanda u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Oční podání.

Údaje o potenciálních interakcích specifických pro latanoprost + netarsudil jsou popsány v bodě 4.5. Pokud se latanoprost + netarsudil používají souběžně s dalšími topickými očními léčivými přípravky, má být mezi podáním léčivých přípravků přestávka alespoň pět minut. Vzhledem k vazodilatačním vlastnostem netarsudilu mají být jiné oční kapky podány před latanoprostem + netarsudilem. Oční masti mají být podány jako poslední.

Před instilací latanoprostu + netarsudilu je nutno vyjmout kontaktní čočky, které lze opětovně nasadit 15 minut po podání přípravku (viz bod 4.4).

Stejně jako u jiných očních kapek se pro snížení možné systémové absorpce doporučuje stisknout slzný váček v mediálním koutku oka (bodová okluze) na jednu minutu. To má být provedeno bezprostředně po instilaci každé kapky.

Aby se zabránilo kontaminaci roztoku, hrot kapací lahvičky se nemá dotknout oka, okolních struktur, prstů nebo jakéhokoli jiného povrchu. Používání kontaminovaných roztoků může vést k závažnému poškození oka a následné ztrátě zraku.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku / léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pigmentace duhovky

Latanoprost může postupně změnit barvu oka zvýšením množství hnědého pigmentu v duhovce. Před začátkem léčby mají být pacienti informováni o možnosti trvalé změny barvy očí. Pokud se přípravek podává jen do jednoho oka, může vzniknout trvalá heterochromie.

Nebyl prokázán žádný negativní klinický důsledek zvýšené pigmentace rohovky a léčba léčivými přípravky s obsahem latanoprostu může pokračovat, i když dojde k pigmentaci duhovky. Nicméně musí být pacienti pravidelně kontrolováni a léčba léčivými přípravky s obsahem latanoprostu může být přerušena.

Herpetická keratitida

Léčivý přípravek (léčivé přípravky) s obsahem latanoprostu je nutné používat s opatrností u pacientů s anamnézou herpetické keratitidy a je nutné se vyvarovat jeho použití v případech aktivní keratitidy způsobené *herpes simplex virem* a u pacientů s anamnézou rekurentní herpetické keratitidy související s podáváním analog prostaglandinu.

Riziko makulárního edému

V souvislosti s léčivými přípravky s obsahem latanoprostu se vyskytly případy makulárního edému zejména u pacientů s afakií, s pseudofakií s natrženým zadním pouzdem čočky nebo s předněkomorovou čočkou, nebo u pacientů se známými rizikovými faktory pro cystoidní makulární edém (jako je diabetická retinopatie a retinální venózní okluze). Léčivé přípravky s obsahem latanoprostu se mají používat s opatrností u pacientů s afakií, s pseudofakií s natrženým zadním pouzdem čočky nebo s předněkomorovou čočkou, nebo u pacientů se známými rizikovými faktory pro cystoidní makulární edém.

Riziko iritidy/uveitidy

U pacientů se známými predisponujícími rizikovými faktory pro iritidu/uveitidu se doporučuje při podávání léčivých přípravků s obsahem latanoprostu zvýšená opatrnost.

Exacerbace astmatu

Jsou k dispozici pouze omezené zkušenosti s použitím latanoprostu u pacientů s astmatem, avšak po uvedení přípravku s obsahem latanoprostu na trh byly hlášeny některé případy exacerbace astmatu a/nebo dušnosti. Pacienty s astmatem je proto třeba léčit s opatrností, dokud nebudou získány dostatečné zkušenosti s kombinací.

Periorbitální zbarvení kůže

Během léčby léčivými přípravky s obsahem latanoprostu bylo pozorováno periorbitální zbarvení kůže, převážná většina hlášení pocházela od japonských pacientů. Dosavadní zkušenost říká, že periorbitální zbarvení kůže není trvalé a v některých případech mizí i při pokračování léčby latanoprostem.

Změny očních řas

Léčba léčivými přípravky s obsahem latanoprostu může postupně měnit řasy a chloupky léčeného oka a jeho okolí. Tyto změny mohou spočívat v prodloužení, zesílení, pigmentaci, počtu řas nebo chloupků či růstu řas v jiném směru. Změny řas jsou po ukončení léčby reverzibilní.

Retikulární epiteliální edém rohovky

Po podání léčivých přípravků obsahujících netarsudil byl hlášen retikulární epiteliální edém rohovky (*reticular epithelial corneal oedema*, RECE), a to zejména u pacientů s již existujícím edémem rohovky nebo předchozí oční operací. RECE obvykle odezní po ukončení podávání léčivého přípravku obsahujícího netarsudil. Pacienti mají být poučeni, aby informovali svého lékaře, pokud se u nich během používání přípravku Roclanda objeví zhoršené vidění nebo bolest očí.

Obsah benzalkonium-chloridu

Tento léčivý přípravek obsahuje benzalkonium-chlorid.

Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Je známo, že benzalkonium-chlorid může vést ke změně zbarvení měkkých kontaktních čoček. Přípravek má být používán s opatrností u pacientů s syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky.

Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

Účinnost přípravku Roclanda nebyla studována po období delší než 12 měsíců.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ve studiích interakcí *in vitro* bylo prokázáno, že při souběžném podávání očních kapek s obsahem thimerosalu s latanoprostem + netarsudilem může dojít k precipitaci. Jiné oční kapky aplikujte s odstupem nejméně pět minut (viz bod 4.2).

Studie *in vitro* naznačují, že netarsudil má potenciál inhibovat izoenzymy CYP450 v rohovce, nicméně doposud nebyl pozorován žádný klinický důkaz lokálních farmakokinetických interakcí.

Při souběžné aplikaci dvou analog prostaglandinu do oka byly zaznamenány případy paradoxního zvýšení nitroočního tlaku. Proto se používání dvou nebo více prostaglandinů, analog prostaglandinu nebo derivátů prostaglandinu nedoporučuje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání latanoprostu + netarsudilu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Systémová expozice netarsudilu je zanedbatelná, a proto se žádné účinky na těhotenství neočekávají (viz bod 5.2). Při intravenózním podání netarsudilu nenaznačují studie reprodukční toxicity na zvířatech při klinicky významných expozicích přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Latanoprost má potenciálně škodlivé farmakologické účinky během těhotenství a/nebo na plod/novorozence (viz bod 5.3).

Latanoprost + netarsudil se proto během kojení nemají podávat.

Kojení

Není známo, zda se netarsudil/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. I když se účinky na kojeného novorozence / kojené dítě neočekávají, jelikož systémová expozice netarsudilu u kojících žen je považována za zanedbatelnou, odpovídající klinické údaje nejsou k dispozici (viz bod 5.2). Latanoprost a jeho metabolity mohou přecházet do mateřského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Roclanda.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích netarsudilu na mužskou nebo ženskou fertilitu. Systémová expozice netarsudilu je však zanedbatelná (viz bod 5.2), a proto se žádné účinky neočekávají. Ve studiích na zvířatech nebyl prokázán vliv latanoprostu na fertilitu u mužů nebo žen (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Roclanda má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pokud po instalaci přechodně dojde k rozmazanému vidění, musí pacient před řízením či obsluhou strojů vyčkat, než se vidění upraví.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějším očním nežádoucím účinkem, který je pozorován u 46 % pacientů, je konjunktivální hyperemie. Mezi dalšími nežádoucími účinky na oko byly: bolest v místě instilace (14 %), cornea verticillata (12 %) a svědění oka (7 %). Většina nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích s přípravkem Roclanda se týkala očí a byly mírné až středně závažné. Na základě klinických studií vedla konjunktivální hyperemie, která byla hlášena přibližně u 46 % pacientů, k ukončení podávání u 4,9 % pacientů.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Při podávání latanoprostu + netarsudilu jednou denně a během klinických studií jednotlivých složek latanoprostu a netarsudilu a jejich sledování po uvedení na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky klasifikovány podle frekvence výskytu dle následující konvence jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Vzácné	herpetická keratitida ²
Poruchy imunitního systému	Méně časté	hypersenzitivita
Poruchy nervového systému	Méně časté	bolest hlavy, mimovolní svalové kontrakce, závratě, defekt zorného pole ³
Poruchy oka	Velmi časté	konjunktivální hyperemie ¹ , cornea verticillata ¹ , bolest v místě instilace, hyperpigmentace duhovky ² , změny řas a chloupků očního víčka (prodloužení, zesílení, pigmentace, nárůst jejich počtu) ²
	Časté	konjunktivální krvácení, rozmazané vidění, zvýšené slzení, erytém očního víčka, svědění oka, podráždění oka, snížená zraková ostrost, otok očního víčka, keratitis punctata, onemocnění rohovky, edém spojivky, alergická konjunktivitida, bolest oka, suché oko, pocit cizího tělesa v oku, tvorba krusty na okraji očního víčka, blefaritida, erytém v místě instilace, diskomfort v místě instilace, přítomnost zbarvení rohovky detekovatelného vitálními barvivy
	Méně časté	svědění očních víček, poškození spojivky, zákal rohovky, výtok z oka, rohovková depozita, konjunktivitida, získaná dakryostenóza, zánět oka, parestezie oka, konjunktivální folikuly, otok oka, dysfunkce meibomských žlázek, pigmentace rohovky, diplopie, neinfekční konjunktivitida, abnormální pocity v oku, keratitida, refrakční porucha, neobvyklý vzhled paprsku světla při průchodu přední komorou, podráždění spojivky, zvýšený nitrooční tlak, vyrážka na očním víčku, suchá kůže očního víčka, růst očních řas, porucha slzení,

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
		iritida, porucha vidění, dystrofie rohovky, suchost v místě instilace, svědění v místě instilace, reakce v místě instilace, oční komplikace spojené s aplikátorem, únava, parestezie v místě instilace, makulární edém včetně cystoidního makulárního edému ² , uveitida ² oční hyperemie diabetická retinopatie ³ , oční alergie ³ oční diskomfort, porucha očního víčka ³ , ektropium ³ , zákaly čočky ³ , astenopie ³ , episklerální hyperemie ³ , vidění s halo efekty ³ , zánět přední komory ³ , slepota ³ , nařazení spojivky paralelně s okrajem víček, ekzém očních víček ³ , glaukom ³ , adheze duhovky ³ , <i>iris bombata</i> ³ , oční hypertenze ³ , podráždění v místě instilace ³ , skelné oči ³ , edém v místě instilace ³ , zabarvení spojivky ³ , zvýšený poměr exkavace k disku zrakového nervu ³ , madaróza ³ , pigmentace víček, onemocnění očí, krvácení do sítnice, fotofobie
	Vzácné	edém rohovky ² , eroze rohovky ² , periorbitální edém ² , trichiáza ² , distichiáza ² , cysta na duhovce ² , lokalizovaná kožní reakce na očních víčkách ² , ztmavnutí kůže na palpebrální části očních víček ² , pseudopemfigoid oční spojivky ²
	Velmi vzácné	periorbitální změny a změny na očních víčkách vedoucí k prohloubení sulku očních víček ²
	Není známo	retikulární epiteliální edém rohovky ³
Srdeční poruchy	Méně časté	angina pectoris ² , palpitace ²
	Velmi vzácné	nestabilní angina pectoris ²
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	epistaxe,

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
		nosní kongesce, diskomfort v oblasti nosu ³ , rinalgie ³ astma ² , dyspnoe
	Vzácné	exacerbace astmatu ²
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	kontaktní dermatitida
	Méně časté	lichenifikace, suchá kůže, erytém, kožní onemocnění, alergická dermatitida ³ petechie, ekzém
	Vzácné	svědění ²
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	bolest čelisti, myalgie ² , artralgie ² , polychondritida ³ , svalová slabost, Sjögrenův syndrom
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	bolest na hrudi ²
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté	exkoriace ³

¹ Další informace viz *Popis vybraných nežádoucích účinků*

² Další nežádoucí účinek pozorovaný při léčbě latanoprostem v monoterapii

³ Další nežádoucí účinek pozorovaný při léčbě netarsudilem v monoterapii

Popis vybraných nežádoucích účinků

Konjunktivální hyperemie

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v klinických hodnoceních v souvislosti s léčbou latanoprostem + netarsudilem byla konjunktivální hyperemie, která je přičítána vazodilatačnímu účinku léčiv z třídy inhibitorů Rho-kinázy. Konjunktivální hyperemie měla typicky mírnou závažnost a sporadický charakter. Nicméně existoval malý podíl subjektů se středně závažnou až závažnou hyperemií, které léčbu z důvodů tohoto nežádoucího účinku ukončily (5,0 % v klinických studiích fáze III).

Cornea verticillata

U přibližně 13 % pacientů v kontrolovaných klinických studiích fáze III se objevila cornea verticillata. Cornea verticillata byla u pacientů léčených latanoprostem + netarsudilem poprvé pozorována po 4 týdnech denního podávání. Tato reakce nevedla u pacientů k jakýmkoli zjevným funkčním změnám vizu. Většina případů cornea verticillata po ukončení léčby vymizela. Incidence cornea verticillata byla vyšší v určitých subpopulacích: u starších pacientů (≥ 65 let věku) oproti ostatním (18,8 % vs. 11,5 %); u mužů oproti ženám (18,8 % vs. 13,0 %) a u bílé rasy oproti ostatním rasám (21,7 % vs. 2,5 %).

Pigmentace duhovky

Přípravek Roclanda obsahuje latanoprost, což je analog prostaglandinu F2α. Většina nežádoucích účinků spojených s latanoprostem je oční povahy. V 5leté studii bezpečnosti latanoprostu se u 33 % pacientů vyskytla pigmentace duhovky (bod 4.4).

Tato změna barvy očí byla pozorována zejména u pacientů se smíšenou barvou duhovky, tj. u modro-hnědých, šedo-hnědých, žluto-hnědých a zeleno-hnědých očí. V klinických studiích s latanoprostem nastává změna barvy duhovky obvykle během prvních 8 měsíců léčby, vzácně i během druhého a třetího roku; po čtvrtém roce léčby nebyl tento efekt pozorován. Míra progresu pigmentace duhovky se postupně snižuje a po 5 letech je stabilní. Účinek zvýšené pigmentace po době delší než 5 let nebyl

zkoumán. Změna barvy duhovky je ve většině případů mírná a často není klinicky patrná. Incidence u pacientů se smíšenou barvou duhovky se pohybovala v rozmezí 7–85 %, s nejvyšší incidencí u barvy žluto-hnědé. U pacientů s homogenně modrými očima nebyla změna zbarvení pozorována. U pacientů s homogenně šedými, zelenými nebo hnědými očima byla změna pigmentace pozorována pouze vzácně.

Změna barvy duhovky je způsobena zvýšením obsahu melaninu v melanocytech stromatu duhovky, nikoliv zvýšením počtu melanocytů. V typických případech se hnědá pigmentace duhovky při okraji zornice koncentricky šíří do periferie postiženého oka, ale může zhnědnout celá duhovka nebo některé její partie. Po ukončení léčby nebyl pozorován další nárůst množství hnědého pigmentu v duhovce. V dosud provedených klinických studiích nebyla tato změna pigmentace doprovázena žádnými symptomy nebo patologickými změnami.

Podáváním přípravku nedošlo k žádnému ovlivnění pigmentových névů duhovky ani skvrn na duhovce. V klinických studiích nebyla pozorována žádná akumulace pigmentu v oblasti trabekulární trávčiny ani v oblasti jiných struktur přední komory oka.

Další zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

S výjimkou cornea verticillata (viz výše) nebyl mezi subjekty ve věku < 65 let a ≥ 65 let pozorován žádný rozdíl v bezpečnostním profilu latanoprostu + netarsudilu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Systémová expozice netarsudilové složce latanoprostu + netarsudilu po topickém podání do oka byla zanedbatelná.

Kromě podráždění očí a konjunktivální hyperemie nejsou v případě předávkování latanoprostem známy žádné jiné oční nežádoucí účinky.

Pokud dojde k náhodnému požití latanoprostu, může být užitečná následující informace: Jedna lahvička obsahuje 125 mikrogramů latanoprostu. Více než 90 % léčivé látky je metabolizováno při prvním průchodu játry. Intravenózní infuze 3 mikrogramů/kg u zdravých dobrovolníků nevyvolala žádné příznaky, dávka 5,5–10 mikrogramů/kg však vyvolala nauzeu, bolest břicha, závratě, únavu, návaly horka a pocení. U opic byly v intravenózní infuzi podány dávky do 500 mikrogramů/kg bez závažných účinků na kardiovaskulární systém.

Intravenózní podání latanoprostu opicím vedlo k přechodné bronchokonstrikci. Nicméně u pacientů se středně těžkým bronchiálním astmatem nebyla bronchokonstrikce vyvolána při lokálním podání latanoprostu do oka v dávce 7x vyšší, než je klinická dávka latanoprostu.

Pokud dojde k lokálnímu předávkování latanoprostem + netarsudilem, je nutno oko (oči) propláchnout vodou z kohoutku. Léčba předávkování zahrnuje podpůrnou a symptomatickou terapii.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, antiglaukomatika a miotika, ATC kód: S01EE51

Mechanismus účinku

Přípravek Roclanda obsahuje dvě léčivé látky: latanoprost a netarsudil. Obě tyto složky snižují nitrooční tlak zvyšováním odtoku komorové vody z oka. I když obě látky latanoprost a netarsudil snižují nitrooční tlak zvyšováním odtoku komorové vody z oka, jejich mechanismus účinku se liší.

Studie provedené na zvířatech i u člověka naznačují, že hlavním mechanismem účinku netarsudilu, inhibitoru Rho-kinázy, je zvýšený trabekulární odtok. Tyto studie také naznačují, že netarsudil snižuje nitrooční tlak snižováním episklerálního venózního tlaku.

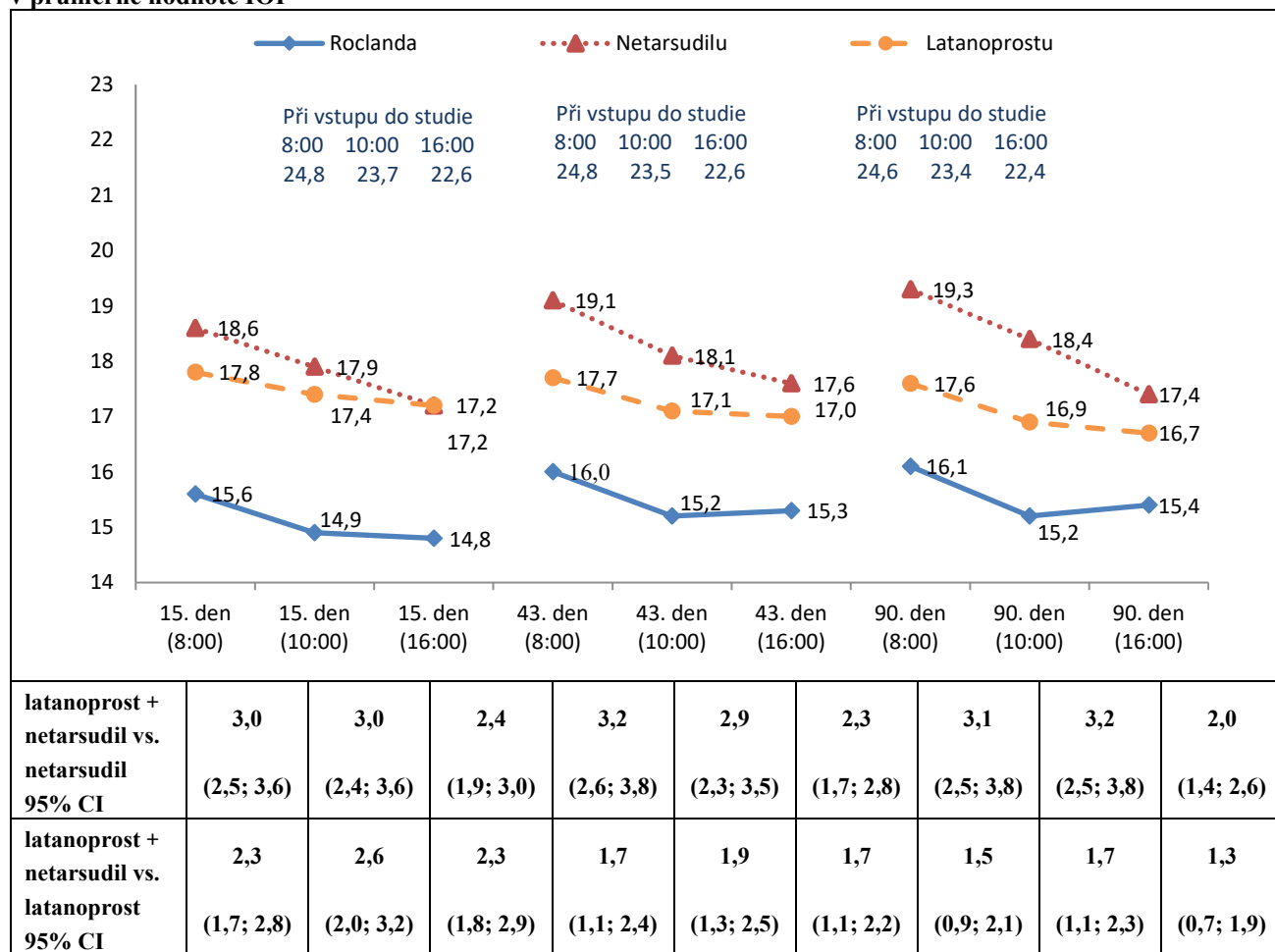
Studie provedené na zvířatech i u člověka svědčí o tom, že hlavním mechanismem účinku latanoprostu, analogu prostaglandinu F2 α , je uveosklerální odtok, ačkoliv u člověka bylo zjištěno i určité zvýšení snadnosti odtoku (snížení odtokové rezistence).

Klinická účinnost a bezpečnost

Přípravek Roclanda byl hodnocen ve 3 randomizovaných, dvojité zaslepených, multicentrických klinických studiích fáze III u 1 686 pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem a oční hypertenzí. Do studií 301 a 302 byly zařazeny subjekty s hodnotou IOP < 36 mmHg a byl porovnáván účinek podávání latanoprostu + netarsudilu jednou denně a účinek individuálního podávání 0,02% roztoku netarsudilu jednou denně a 0,005% roztoku latanoprostu jednou denně na snížení nitroočního tlaku. Doba trvání léčby činila 12 měsíců ve studii 301 a 3 měsíce ve studii 302. Medián věku účastníků studie byl 66 let (rozmezí 18 až 99 let). Studie 303 hodnotila oční hypotenzní účinnost latanoprostu + netarsudilu ve srovnání s přípravkem Ganfort (bimatoprost 0,03 % / timolol 0,5 %). Doba trvání léčby byla 6 měsíců.

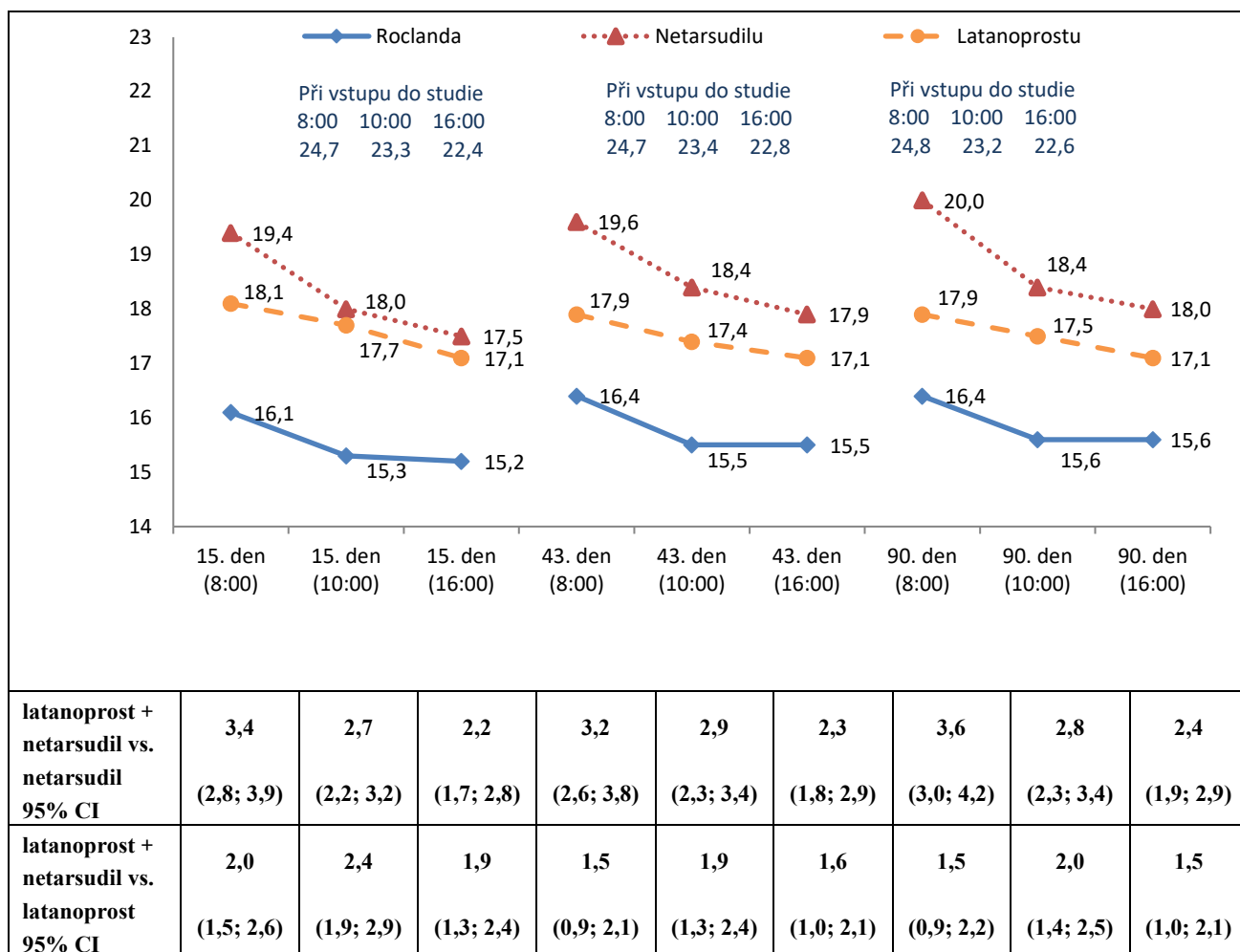
Studie 301 a 302 byly navrženy tak, aby ukázaly superioritu latanoprostu + netarsudilu podávaných jednou denně večer nad individuálně podávanými složkami 0,02% roztokem netarsudilu jednou denně a 0,005% roztokem latanoprostu jednou denně. Primárním měřítkem účinnosti byla průměrná hodnota IOP podle metody nejmenších čtverců (LS) v každém z 9 časových bodů měřených v 8:00, 10:00 a 16:00 15. den, 43. den a 90. den. Průměrný účinek latanoprostu + netarsudilu na snížení hodnoty IOP byl o 1 až 3 mmHg větší než v případě 3měsíční monoterapie 0,02% roztokem netarsudilu nebo 0,005% roztokem latanoprostu (obrázky 1 a2). Ve studii 301 bylo zachováno snížení hodnoty IOP, což ukazuje na statistickou superioritu latanoprostu + netarsudilu během 12měsíčního období léčby. Ve všech případech byly rozdíly v průměrné hodnotě IOP podle metody nejmenších čtverců (LS) klinicky relevantní a statisticky významné ($p < 0,0001$) do 3. měsíce. Přibližně 30 % subjektů zahrnutých do studií fáze III mělo výchozí hodnotu IOP ≥ 27 mmHg (132, 136 a 143 ve skupinách s latanoprostem + netarsudilem, latanoprostem, resp. netarsudilem). V těchto skupinách byl latanoprost + netarsudil ve všech časových bodech z hlediska účinnosti snižování IOP statisticky významně superiorní každé z jednotlivých složek. V rámci obou studií kombinovaný přípravek ve srovnání se samotným latanoprostem snížil IOP o dalších 1,7 mmHg až 3,7 mmHg a ve srovnání se samotným netarsudilem o dalších 3,4 mmHg až 5,9 mmHg.

Obrázek 1: Studie 301 - průměrná hodnota IOP (mmHg) podle léčné skupiny a léčebný rozdíl v průměrné hodnotě IOP



Průměrná hodnota IOP na základě metody LS v každém jednotlivém časovém bodě po výchozím měření byla odvozena pomocí analýzy kovariance upravené pro výchozí hodnotu IOP a na základě pozorovaných údajů pro všechny randomizované subjekty (238 ve skupině léčené latanoprostem + netarsudilem, 244 ve skupině léčené netarsudilem, 236 ve skupině léčené latanoprostem).

Obrázek 2: Studie 302 - průměrná hodnota IOP (mmHg) podle léčné skupiny a léčebný rozdíl v průměrné hodnotě IOP



Průměrná hodnota IOP na základě metody LS v každém jednotlivém časovém bodě po výchozím měření byla odvozena pomocí analýzy kovariance upravené pro výchozí hodnotu IOP a na základě pozorovaných údajů pro všechny randomizované subjekty (245 ve skupině léčené latanoprostem + netarsudilem, 255 ve skupině léčené netarsudilem, 250 ve skupině léčené latanoprostem)

Přibližně 67 % subjektů zařazených do skupin léčených latanoprostem + netarsudilem ve studiích fáze III bylo bílé rasy a 30 % bylo černé rasy nebo afroamerického původu. Více než polovina subjektů byla ve věku ≥ 65 let. S výjimkou incidence cornea verticillata (viz bod 4.8) nebyl mezi rasami nebo věkovými skupinami pozorován žádný jiný rozdíl v bezpečnostním profilu.

Míra dokončení studií 301 a 302 byla ve skupině léčené latanoprostem + netarsudilem nižší než ve skupině léčené latanoprostem. Míra ukončení podávání z důvodu nežádoucích účinků ve 3. měsíci byla v souhrnné skupině léčené latanoprostem + netarsudilem 8,7 % vs. 7,6 % v souhrnné skupině léčené netarsudilem a 1,0 % v souhrnné skupině léčené latanoprostem. Míra ukončení podávání z důvodu nežádoucích účinků ve 12. měsíci ve studii 301 byla 19,7 % ve skupině léčené latanoprostem + netarsudilem oproti 21,7 % ve skupině s netarsudilem a 1,7 % ve skupině s latanoprostem. Většina ukončení léčby byla spojena s očními nežádoucími účinky. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v souvislosti s ukončením léčby ve skupině léčené latanoprostem + netarsudilem byla konjunktivální hyperemie (7,6 % ve 12. měsíci). Většina očních nežádoucích účinků hlášených při léčbě latanoprostem + netarsudilem měla mírný charakter.

Studie 303 byla prospektivní, dvojitě maskovaná, randomizovaná, multicentrická, aktivně kontrolovaná 6měsíční studie s paralelními skupinami hodnotící bezpečnost a oční hypotenzní účinnost latanoprostu + netarsudilu ve srovnání s bimatoprostem + timololem u 430 subjektů se zvýšeným nitroočním tlakem. Subjekty byly náhodně přiřazeny k léčebnému režimu s plánovanou fixní dávkou jedné kapky latanoprostu + netarsudilu (218 subjektů) jednou denně (QD) každý večer do

obou očí (OU) nebo jedné kapky srovnávacího přípravku, bimatoprostu + timololu (211 subjektů) QD každý večer OU po dobu přibližně 180 dnů po „vymývacím“ období („wash out“ periodě).

Primárním výsledkem účinnosti bylo srovnání latanoprostu + netarsudilu s bimatoprestem + timololem pro průměrný IOP ve stanovených časových bodech ve 2. týdnu, 6. týdnu a 3. měsíci. Primární analýza byla provedena u populace ITT s imputací metodou Monte Carlo pomocí Markovova řetězce (Markov Chain Monte Carlo, MCMC). Tato analýza prokázala klinickou noninferioritu očního roztoku latanoprostu + netarsudilu oproti bimatoprostu + timololu dávkovanému QD u populace ITT s horním limitem 95% IS okolo rozdílu (latanoprost + netarsudil - bimatoprost + timolol) $\leq 1,5$ mmHg ve všech 9 časových bodech a $\leq 1,0$ mmHg ve většině (6 z 9) časových bodů od 2. týdne do 3. měsíce, čímž jsou splněna kritéria úspěšnosti. Mezní hodnota klinické noninferiority latanoprostu + netarsudilu QD oproti bimatoprostu + timololu QD (meziskupinový rozdíl $\leq 1,5$ mmHg) byla prokázána u populace PP v 8 z 9 časových bodů (08:00, 10:00 a 16:00) ve 2. týdnu až do 3. měsíce pomocí metody MCMC. Nicméně klinická noninferiorita nebyla celkově splněna, protože v časovém bodu 08:00 v 6. týdnu byla horní hranice 95% CI rovna 1,55. Celkově došlo k podobnému průměrnému poklesu IOP v průběhu dne přibližně 9,5 mmHg mezi oběma léčebnými skupinami s latanoprestem + netarsudilem a bimatoprestem + timololem.

Celková míra ukončení podávání hodnocené léčby z důvodu léčbou vyvolaná nežádoucí příhoda (treatment emergent adverse event, TEAE) byla 11,2 %. Podávání hodnocené léčby bylo ukončeno z důvodu TEAE u více subjektů z léčebné skupiny dostávající latanoprost + netarsudil QD (20,2 %) ve srovnání se skupinou dostávající bimatoprost + timolol QD (1,9 %) a většina TEAE, které způsobily ukončení podávání, byly oční TEAE. V žádné z léčebných skupin nebyly hlášeny jakékoli závažné nežádoucí příhody související s léčbou a bezpečnostní profil zůstává konzistentní se známým profilem latanoprostu + netarsudilu a/nebo latanoprostu či netarsudilu samostatně.

Účinnost a bezpečnost latanoprostu + netarsudilu u subjektů s poškozeným epitelem rohovky nebo koexistujícími patologiemi oka, např. pseudoexfoliací a syndromem dispergovaného pigmentu, nebyly stanoveny.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Roclanda u všech podskupin pediatrické populace při snižování zvýšeného nitroočního tlaku u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem či oční hypertenzí. (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Systémová expozice netarsudilu a jeho aktivnímu metabolitu, AR-13503, byla hodnocena u 18 zdravých subjektů po topickém podávání netarsudilu o koncentraci 200 mikrogramů/ml do oka jednou denně (jedna kapka oboustranně v ranních hodinách) po dobu 8 dní. Po podání dávky 1. a 8. den nebyly v plazmě detekovány kvantifikovatelné koncentrace netarsudilu (dolní mez kvantifikace [*lower limit of quantitation*, LLOQ] 0,100 ng/ml). Pouze u jednoho subjektu byla 8. den 8 hodin po dávce jednou naměřena koncentrace aktivního metabolitu v plazmě 0,11 ng/ml.

Latanoprost (molekulová hmotnost 432,58) je isopropylesterové proléčivo, které samo o sobě není účinné. Biologickou účinnost získává hydrolýzou na kyselinu latanoprostovou. Toto proléčivo se dobře absorbuje rohovkou a veškerá léčivá látka, jež se dostává do komorové vody, se hydrolyzuje během svého průchodu rohovkou. Studie u člověka svědčí pro to, že vrcholových koncentrací v komorové vodě je dosaženo za přibližně dvě hodiny po lokální aplikaci. Po lokálním podání opicím se latanoprost distribuuje převážně v oblasti předního segmentu oka, ve spojivkách a očních víčkách. Pouze nepatrné množství latanoprostu se dostává do oblasti zadního segmentu.

Biotransformace

Po topickém podání dávky do oka je netarsudil metabolizován esterázami v oku na aktivní metabolit AR-13503.

V oku nedochází prakticky k žádnému metabolismu kyseliny latanoprostové. Látka se metabolizuje především v játrech. Plazmatický poločas u člověka je 17 minut. U hlavních metabolitů, kterými jsou 1,2-dinorové a 1,2,3,4-tetranorové metabolity, nebyla ve studiích na zvířatech zjištěna žádná nebo jen velmi malá biologická aktivita. Tyto metabolity se vylučují převážně močí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Netarsudil

Neklinické údaje s netarsudilem získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Intravenózní podání netarsudilu březím samicím potkanů a králíků během organogeneze nevedlo při klinicky významných systémových expozicích k nepříznivým embryofetálním účinkům. U březích samic potkanů nevykazovala dávka 0,1 mg/kg/den žádné nežádoucí účinky na matku ani žádné embryofetální nežádoucí účinky, zatímco při dávce 0,3 mg/kg/den a vyšší byl pozorován vzestup postimplantačních ztrát a snížená životaschopnost plodu. U březích samic králíků nebyly při dávce 3 mg/kg/den zjištěny žádné nežádoucí účinky na matku ani žádné embryofetální nežádoucí účinky, zatímco při dávce 5 mg/kg/den byl pozorován vzestup postimplantačních ztrát a snížená hmotnost plodu.

Dlouhodobé studie na zvířatech k vyhodnocení kancerogenního potenciálu netarsudilu nebyly provedeny.

V bakteriálním mutačním testu, v testu na buňkách myšího lymfomu ani v mikronukleárním testu u potkanů nebyl netarsudil mutagenní.

V modifikovaném *in vitro* testu 3T3 NRU-PT, kde bylo pásmo vlnových délek rozšířeno tak, aby zahrnovalo UVB záření, bylo zjištěno, že netarsudil a jeho aktivní metabolit AR-13503 mají možný fototoxický potenciál.

Latanoprost

Oční i systémová toxicita latanoprostu byla zkoumána u řady živočišných druhů. Obecně platí, že latanoprost je dobře snášen, přičemž hranice bezpečnosti mezi klinickou dávkou aplikovanou do očí a dávkou vyvolávající projevy systémové toxicity odpovídá minimálně 1 000násobku. Vysoké dávky latanoprostu, přibližně 100krát překračující klinickou dávku/kg tělesné hmotnosti, podané intravenózně opicím bez provedení anestezie, vedly ke zvýšení dechové frekvence, pravděpodobně jako důsledek krátkodobé bronchokonstrikce. Ve studiích na zvířatech nebyly zjištěny senzibilizující vlastnosti latanoprostu.

U králíků a opic nebyly zjištěny žádné toxické účinky na oko při použití dávek až do 100 mikrogramů/oko/den (klinická dávka je přibližně 1,5 mikrogramu/oko/den). U opic však latanoprost způsobil zvýšení pigmentace duhovky. Mechanismus zvýšení pigmentace spočívá zřejmě ve stimulaci tvorby melaninu v melanocytech duhovky, a to bez proliferativních změn. Změna barvy duhovky může být trvalá.

Ve studiích chronické oční toxicity způsobilo podávání latanoprostu v dávce 6 mikrogramů/oko/den rozšíření palpebrální fisury. Tento účinek je reverzibilní a vyskytuje se při podávání dávek vyšších, než je klinická dávka. U člověka nebyl tento účinek pozorován.

V testech reverzní mutace u bakterií, genové mutace u lymfomu myší a v mikronukleárním testu u myší se latanoprost jevil jako negativní. *In vitro* byly na lidských lymfocytech pozorovány chromozomální aberace. Obdobné účinky byly rovněž prokázány u přirozeně se vyskytujícího prostaglandinu F2 α , což znamená, že se jedná o skupinové účinky.

Výsledky dalších studií mutagenity s využitím *in vitro/in vivo* neplánované syntézy DNA u potkanů byly negativní a znamenají, že latanoprost nemá mutagenní potenciál. Výsledky studií kancerogenního potenciálu u myší a potkanů byly negativní.

Ve studiích na zvířatech nebyl prokázán vliv latanoprostu na fertilitu u mužů nebo žen. Ve studiích embryotoxicity u potkanů nebyly pozorovány žádné embryotoxické účinky intravenózně podávaného latanoprostu (v dávkách 5, 50 a 250 mikrogramů/kg/den). Latanoprost měl však embryoletální účinky u králíků v dávkách 5 mikrogramů/kg/den a více.

Dávka 5 mikrogramů/kg/den (přibližně 100x vyšší než je klinická dávka) měla významné embryofetální toxické účinky, charakterizované zvýšenou incidencí pozdní resorpce a potratů a sníženou tělesnou hmotností plodů.

Teratogenní potenciál nebyl zjištěn.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzalkonium-chlorid
Mannitol
Kyselina boritá
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Otevřená lahvička: 4 týdny od prvního otevření lahvičky. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Roclanda je dodáván v čirých lahvičkách z polyethylenu o nízké hustotě (2,5 ml náplně v lahvičce o objemu 4 ml) s neprůhlednými bílými hroty z polyethylenu o nízké hustotě s neprůhledným bílým polypropylenovým šroubovacím uzávěrem a těsněním garantujícím neporušenost obalu.

Jedna krabička obsahuje 1 nebo 3 lahvičky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. ledna 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Santen Oy
Kelloportinkatu 1
33100 Tampere
Finsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I.: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Roclanda 50 mikrogramů/ml + 200 mikrogramů/ml oční kapky, roztok
latanoprostum/netarsudilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje latanoprostum 50 mikrogramů a netarsudilum 200 mikrogramů (jako netarsudili mesilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Benzalkonium-chlorid, kyselina boritá, mannitol, hydroxid sodný, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Oční kapky, roztok

1 x 2,5 ml

3 x 2,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Oční podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Zlikvidujte 4 týdny po prvním otevření. Po otevření neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Datum otevření:

Datum otevření (1):

Datum otevření (2):

Datum otevření (3):

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Roclanda

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Roclanda 50 µg/ml + 200 µg/ml oční kapky, roztok
latanoprost + netarsudil
oční podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2,5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Roclanda 50 mikrogramů/ml + 200 mikrogramů/ml oční kapky, roztok latanoprostum/netarsudilum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Roclanda a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Roclanda používat
3. Jak se přípravek Roclanda používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Roclanda uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Roclanda a k čemu se používá

Přípravek Roclanda obsahuje léčivé látky latanoprost a netarsudil. Latanoprost patří do skupiny léčiv zvané „analogy prostaglandinu“. Netarsudil patří do skupiny léčiv zvané „inhibitory Rho-kinázy“. Účinkují tak, že různými způsoby snižují množství tekutiny v oku a tím snižují tlak uvnitř oka.

Přípravek Roclanda se používá ke snížení tlaku v oku u dospělých, kteří trpí očním onemocněním zvaným glaukom (zelený zákal) nebo kteří mají zvýšený tlak uvnitř oka. Pokud je tlak v oku příliš velký, může dojít k poškození vašeho zraku.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Roclanda používat

Nepoužívejte přípravek Roclanda

- jestliže jste alergický(á) na latanoprost nebo netarsudil nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Roclanda se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud si myslíte, že se na Vás vztahuje některý z těchto stavů:

- Pokud máte problémy se suchýma očima;
- Pokud máte těžké astma nebo astma, které není zcela kontrolované;
- Pokud jste prodělal(a) nebo v současné době proděláváte virovou infekci oka způsobenou virem *herpes simplex*.

Přípravek Roclanda nepoužívejte častěji než jednou denně, protože by se u vás mohlo objevit více nežádoucích účinků.

Pokud se u Vás během léčby tímto přípravkem objeví zhoršené vidění nebo bolest očí, informujte o tom svého lékaře. To může být způsobeno typem otoku průhledné vnější vrstvy oka (retikulární epiteliální edém rohovky). Tento účinek byl hlášen po podání tohoto přípravku do oka u pacientů s určitými rizikovými faktory, včetně předchozí operace oka. Obvykle se zlepší po přerušení podávání přípravku.

Děti a dospívající

Přípravek Roclanda se nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let, protože není známo, zda je v této věkové skupině bezpečný nebo účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek Roclanda

Přípravek Roclanda může vzájemně reagovat s jinými léčivými přípravky. Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které používáte, které jste v nedávné době používal(a) nebo které možná budete používat, zejména o jakýchkoliv lécích, které obsahují další analog prostaglandinu, např. latanoprost.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Pokud jste těhotná, přípravek Roclanda nepoužívejte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Bezprostředně po použití přípravku Roclanda můžete zaznamenat rozmazané nebo neobvyklé vidění. Neříd'te ani neobsluhujte stroje, dokud se vidění nezlepší.

Přípravek Roclanda obsahuje benzalkonium-chlorid

Tento léčivý přípravek obsahuje benzalkonium-chlorid, který může být vstřebán měkkými očními čočkami a může měnit jejich barvu. Před podáním tohoto léčivého přípravku vyjměte kontaktní čočky a nasad'te je zpět až po 15 minutách.

Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, zvláště pokud trpíte syndromem suchého oka nebo onemocněním rohovky (průhledná vrstva v přední části oka). Jestliže se po podání tohoto přípravku objeví abnormální pocity v oku, bodání nebo bolest v oku, informujte svého lékaře.

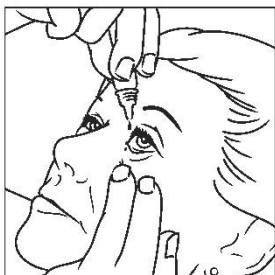
3. Jak se přípravek Roclanda používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Roclanda používejte pouze do očí (oční podání).

Doporučená dávka přípravku je jedna kapka do postiženého oka jednou denně večer. Léčivý přípravek používejte každý den přibližně ve stejný čas. Přípravek nepoužívejte častěji než jednou denně.

Jak se přípravek používá



- Před zahájením podání si umyjte ruce.
- Při otvírání či zavírání lahvičky se nedotýkejte hrotu kapátka prstem. Mohlo by dojít k infikování očních kapek.
- Otočte uzávěrem lahvičky a uzávěr položte na bok na čistý povrch. Lahvičku dál držte tak, aby bylo zajištěno, že se hrot kapátka nedostane s ničím do kontaktu.
- Lahvičku držte mezi palcem a prsty, hrotem směrem dolů.
- Zakloňte hlavu.
- Čistým prstem stáhněte spodní víčko dolů tak, aby se mezi víčkem a okem vytvořila „kapsa“.
- Sem bude třeba kápnout kapku.
- Přiblížte hrot kapátka do blízkosti oka. Pokud to pomůže, provádějte toto před zrcadlem.
- Nedotýkejte se hrotem kapátka oka, očního víčka, okolních oblastí ani jiných povrchů. Mohlo by dojít k infikování očních kapek.
- Jemným stiskem lahvičky uvolněte do oka jednu kapku přípravku Roclanda.
- Vždy aplikujte pouze jednu kapku do jednoho oka. Pokud kapka mine oko, pokuste se o aplikaci znovu.
- Přitiskněte prst ke koutku oka u nosu. Podržte 1 minutu a mějte přitom zavřené oko.
- **Pokud máte používat kapky do obou očí**, nechte lahvičku otevřenou a zopakujte tyto kroky i u druhého oka.
- Nasadte na lahvičku uzávěr a lahvičku zavřete.
- Vložte lahvičku zpět do krabičky, aby byly kapky chráněny před světlem, dokud je nebudete znovu potřebovat.

Pokud používáte ještě jiné oční kapky, po jejich použití vyčkejte alespoň pět minut a teprve poté použijte přípravek Roclanda. Pokud používáte oční mast, použijte ji nakonec.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Roclanda, než jste měl(a)

Propláchněte oko teplou vodou. Až do doby pravidelného podání další dávky nepodávejte žádnou další kapku.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Roclanda

Pokračujte další dávkou dle plánu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Do postiženého oka nekapejte více než jednu kapku denně.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Roclanda

Přípravek Roclanda nepřestávejte používat, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem. Pokud přestanete přípravek Roclanda používat, nebude tlak ve vašem oku kontrolován, což může vést ke ztrátě zraku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při použití přípravku Roclanda a dalších léčivých přípravků s obsahem latanoprostu a netarsudilu byly hlášeny tyto nežádoucí účinky:

- **Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)**
 - *Účinky v oblasti oka:*
 - zarudnutí oka; jemná depozita na přední straně oka a bolest v místě podání kapek; postupné zvětšování množství hnědého pigmentu v barevné části oka

(duhovce) vedoucí ke změně barvy oka; postupné zintenzivnění barvy (ztmavnutí), délky, tloušťky a počtu očních řas.

- **Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)**
 - *Účinky v oblasti oka:*
 - infekce nebo zánět oka; suché oči nebo malé trhliny ve vrstvě či tekutině na povrchu oka; výtok z oka; svědění víček; zakalení oka a mírné zhoršení zraku; bolest oka; pocit písku nebo cizího tělesa v oku; celkové zarudnutí oka krátce po podání kapek; bodové zarudnutí oka nebo zarudnutí ve tvaru skvrny; zánět spojivek (zánět oka nebo vystupující krevní cévy) alergického původu; slzení očí; otok kolem oka; tvorba krust na okrajích víček; rozmazané vidění.
 - *Celkové nežádoucí účinky*
 - zarudnutí či svědění kůže na tváři
- **Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)**
 - *Účinky v oblasti oka:*
 - zvýšený tlak tekutiny uvnitř oka; zánět barevné části oka (duhovky); vyklenutí duhovky; nadměrná tvorba záhybů průhledné vrstvy nad okem, kde se spojuje se spodním očním víčkem; slepota; rozmazané či dvojité vidění a vidění s halo efekty; ucpaný slzný kanálek; malé barevné skvrny na povrchu oka; suché oči; suché oči způsobené zánětem žláz očních víček; oční alergie; lesklé/skelné oči; únava; necitlivost nebo pálení v očích; abnormální otočení dolního víčka ven; ztráta očních řas; oční onemocnění související s cukrovkou; zvýšená citlivost na světlo; změna barvy kůže očního víčka.
 - *Nežádoucí účinky v jiných částech těla*
 - pocit ucpaného nosu; krvácení z nosu; nepříjemné pocity a bolest v oblasti nosu; bolest hlavy; závratě; nevolnost; zvracení; zarudnutí či svědění kůže; suchá kůže; ztlustění kůže; bolest svalů nebo křeče nebo slabost; bolest kloubů; bolest čelisti; povrchové poškození pokožky; zánět chrupavky; bolest na hrudi (angina pectoris); uvědomění si srdečního rytmu (bušení srdce); astma; dechová nedostatečnost (dušnost).
- **Vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000)**
 - *Účinky v oblasti oka:*
 - otok nebo poškrábání s poškozením povrchu oka; otok kolem oka ; řasy rostoucí ve špatném směru nebo další řada řas; zjizvení povrchu oka; tekutinou vyplněný útvar uvnitř zbarvené části oka (cysta na duhovce); kožní reakce na očních víčkách; ztmavnutí kůže na očních víčkách; virová infekce oka způsobená virem *herpes simplex*.
 - *Nežádoucí účinky v jiných částech těla*
 - zhoršení astmatu; silné svědění kůže
- **Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000)**
 - *Účinky v oblasti oka:*
 - vzhled vpadlého oka (prohloubení oční jamky)
 - *Nežádoucí účinky v jiných částech těla*
 - zhoršení anginy pectoris u pacientů, kteří mají také srdeční onemocnění
- **Není známo (z dostupných údajů nelze určit)**
 - *Účinky v oblasti oka:*
 - otok průhledné vnější vrstvy oka (retikulární epiteliální edém rohovky).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Roclanda uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a krabičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřená lahvička: Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Po otevření lahvičky: Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po 4 týdnech od prvního otevření lahvičku zlikvidujte, aby se zabránilo infekci, a použijte novou lahvičku.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Roclanda obsahuje

- Léčivými látkami jsou latanoprostum a netarsudilum. Jeden ml roztoku obsahuje latanoprostum 50 mikrogramů a netarsudilum 200 mikrogramů (jako netarsudili mesilas).
- Dalšími pomocnými látkami jsou benzalkonium-chlorid (viz bod 2 „Přípravek Roclanda obsahuje benzalkonium-chlorid“), mannitol, kyselina boritá, hydroxid sodný (pro úpravu pH) a voda pro injekci.

Jak přípravek Roclanda vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Roclanda je čirý, kapalný roztok očních kapek v plastové lahvičce. Jedna lahvička obsahuje 2,5 ml léčivého přípravku a jedno balení obsahuje 1 nebo 3 lahvičky se šroubovacím uzávěrem. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Santen Oy
Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finsko

Výrobce

Santen Oy
Kelloportinkatu 1, 33100 Tampere, Finsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Malta

Santen Oy
Tlf: +45 898 713 35

Deutschland
Santen GmbH
Tel: +49 (0) 3030809610

Eesti
Santen Oy
Tel: +372 5067559

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

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

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

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

Ireland
Santen Oy
Tel: +353 (0) 16950008

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

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

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

Latvija
Santen Oy
Tel: +371 677 917 80

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

Nederland
Santen Oy
Tel: +31 (0) 207139206

Norge
Santen Oy
Tlf: +47 21939612

Österreich
Santen Oy
Tel: +43 (0) 720116199

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

Portugal
Santen Oy
Tel: +351 308 805 912

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

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

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

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

Sverige
Santen Oy
Tel: +46 (0) 850598833

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY
V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) latanoprostu/netarsudilu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům z literatury a spontánním hlášením, včetně v některých případech blízkého časového vztahu a pozitivní dechallenge, a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku výbor PRAC považuje kauzální souvislost mezi latanoprostem/netarsudilem a retikulárním epiteliálním edémem rohovky za přinejmenším možnou. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že informace o přípravku (PI) přípravků obsahujících latanoprost/netarsudil mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se latanoprostu/netarsudilu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících latanoprost/netarsudil zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.