

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Roclanda 50 Mikrogramm/ml + 200 Mikrogramm/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 50 Mikrogramm Latanoprost und 200 Mikrogramm Netarsudil (als Mesylat).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung enthält 200 Mikrogramm Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung.

Klare, farblose Lösung, pH 5 (ca.).

Osmolalität: 280 mosm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Roclanda wird zur Senkung von erhöhtem Augeninnendruck (IOP, *Intraocular Pressure*) bei erwachsenen Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension angewendet, bei denen eine Monotherapie mit einem Prostaglandin oder Netarsudil eine unzureichende Augeninnendrucksenkung bewirkt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Roclanda darf nur von einem Ophthalmologen oder von in der Augenheilkunde qualifiziertem medizinischem Fachpersonal eingeleitet werden.

Dosierung

Anwendung bei Erwachsenen, einschließlich älterer Patienten

Die empfohlene Dosierung ist ein Tropfen in das/die betroffene(n) Auge(n) einmal täglich abends. Patienten sollten pro Tag nicht mehr als einen Tropfen in das/die betroffene(n) Auge(n) eintropfen.

Wenn eine Dosis versäumt wird, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis am Abend fortgesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Roclanda bei Kindern und Jugendlichen unter einem Alter von 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Daten zu möglichen für Latanoprost + Netarsudil spezifischen Wechselwirkungen sind in Abschnitt 4.5 beschrieben. Wenn Latanoprost + Netarsudil gleichzeitig mit anderen topischen Augenarzneimitteln angewendet werden soll, sind die jeweiligen Arzneimittel in einem Abstand von mindestens fünf Minuten anzuwenden. Aufgrund der gefäßerweiternden Eigenschaften von Netarsudil sind andere Augentropfen vor Latanoprost + Netarsudil anzuwenden. Augensalben sind als Letztes anzuwenden.

Kontaktlinsen sind vor dem Eintropfen von Latanoprost + Netarsudil zu entfernen und können 15 Minuten nach der Anwendung wieder eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wie bei allen Augentropfen wird zur Reduktion einer möglichen systemischen Resorption empfohlen, den Tränensack unter dem inneren Augenwinkel für 1 Minute zu komprimieren (punktuellem Verschluss). Dies sollte unmittelbar nach der Instillation jedes Tropfens erfolgen.

Die Spitze des Dosierbehältnisses darf das Auge, die umgebenden Strukturen, die Finger und andere Oberflächen nicht berühren, um eine Kontamination der Lösung zu vermeiden. Die Anwendung kontaminierter Lösungen kann zu schwerwiegenden Augenschäden und darauf folgenden Verlust des Sehvermögens führen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Irispigmentierung

Latanoprost kann durch Steigerung des Anteils braunen Pigments in der Iris die Augenfarbe allmählich verändern. Die Patienten sollten vor Behandlungsbeginn über mögliche dauerhafte Veränderungen ihrer Augenfarbe informiert werden. Eine einseitige Behandlung kann zu einer bleibenden Heterochromie führen.

Die verstärkte Irispigmentierung hat bisher keine negativen klinischen Folgen gezeigt und die Behandlung mit Latanoprost-haltigen Arzneimitteln kann auch bei Auftreten einer Irispigmentierung fortgesetzt werden. Die Patienten sollten jedoch regelmäßig untersucht werden und die Behandlung mit Latanoprost-haltigen Arzneimitteln sollte gegebenenfalls abgesetzt werden, wenn die klinische Situation dies erfordert.

Keratitis herpetica

Latanoprost-haltige Arzneimittel sind bei Patienten mit anamnestisch bekannter Keratitis herpetica mit Vorsicht anzuwenden. Die Anwendung ist in Fällen von aktiver Herpes-simplex-Keratitis und bei Patienten mit anamnestisch bekannter rezidivierender Keratitis herpetica zu meiden, insbesondere wenn sie mit Prostaglandin-Analoga im Zusammenhang steht.

Risiko eines Makulaödems

Über Makulaödeme wurde im Zusammenhang mit Latanoprost-haltigen Arzneimitteln berichtet, vorwiegend bei aphaken Patienten, bei pseudophaken Patienten mit gerissener hinterer Linsenkapsel oder mit Vorderkammerlinsen oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten eines

zystoiden Makulaödems (z. B. diabetische Retinopathie oder retinaler Venenverschluss). Bei aphaken Patienten, bei pseudophaken Patienten mit gerissener hinterer Linsenkapsel oder mit Vorderkammerlinse oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten eines zystoiden Makulaödems sollten Latanoprost-haltige Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden.

Risiko einer Iritis/Uveitis

Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für das Auftreten einer Iritis/Uveitis können Latanoprost-haltige Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden.

Exazerbation von bestehendem Asthma

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Latanoprost bei Patienten mit Asthma vor, jedoch wurde nach Markteinführung in einigen Fällen über Asthma-Exazerbation und/oder Atemnot berichtet. Daher müssen Asthma-Patienten mit Vorsicht behandelt werden, bis ausreichende Erfahrungen mit der Kombination vorliegen.

Periorbitale Hautentfärbung

Eine periorbitale Entfärbung der Haut wurde bei Behandlung mit Latanoprost-haltigen Arzneimitteln beobachtet, vorwiegend bei Patienten japanischer Herkunft. Die bislang vorliegenden Erkenntnisse zeigen, dass die periorbitale Entfärbung der Haut nicht dauerhaft ist und in einigen Fällen auch unter Fortführung der Behandlung mit Latanoprost reversibel war.

Veränderungen der Wimpern

Die Behandlung mit Latanoprost-haltigen Arzneimitteln kann allmählich zu Veränderungen der Augenwimpern und der Vellushaare im Bereich des behandelten Auges und in dessen Umgebung führen. Es kann zu Veränderungen wie Verlängerung, Verdickung, verstärkter Pigmentierung, Zunahme der Anzahl von Augenwimpern oder Haaren und fehlgerichtetem Wimpernwachstum kommen. Die Veränderungen der Wimpern sind nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Benzalkoniumchlorid-Gehalt

Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Es sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden. Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

Die Wirksamkeit von Roclanda wurde nicht über einen längeren Zeitraum als 12 Monate untersucht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen haben gezeigt, dass Ausfällungen möglich sind, wenn Thimerosal-haltige Augentropfen zusammen mit Latanoprost + Netarsudil angewendet werden. Andere Augentropfen sind in einem Abstand von mindestens fünf Minuten anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

In-vitro-Studien haben ergeben, dass Netarsudil das Potenzial zur Hemmung von CYP450-Isoenzymen in der Hornhaut besitzt. Bisher wurden jedoch keine klinischen Anhaltspunkte für lokale pharmakokinetische Wechselwirkungen festgestellt.

Es gibt Berichte über paradoxe Erhöhungen des Augeninnendrucks nach gleichzeitiger Anwendung von zwei Prostaglandin-Analoga am Auge. Daher wird die Anwendung von zwei oder mehr Prostaglandinen, Prostaglandin-Analoga oder Prostaglandin-Derivaten nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Latanoprost + Netarsudil bei Schwangeren vor.

Da die systemische Exposition durch Netarsudil zu vernachlässigen ist, wird davon ausgegangen, dass während einer Schwangerschaft keine Wirkungen auftreten (siehe Abschnitt 5.2). Tierexperimentelle Studien mit intravenöser Anwendung von Netarsudil ergaben bei klinisch relevanten Expositionen keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Latanoprost hat potenziell gesundheitsschädliche pharmakologische Wirkungen während der Schwangerschaft und/oder beim ungeborenen/neugeborenen Kind (siehe Abschnitt 5.3).

Aus diesem Grund darf Latanoprost + Netarsudil nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Netarsudil/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es wird angenommen, dass das Arzneimittel keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber Netarsudil vernachlässigbar ist, jedoch liegen keine relevanten klinischen Daten vor (siehe Abschnitt 5.2). Latanoprost und seine Metaboliten können in die Muttermilch übergehen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Roclanda verzichtet werden soll/die Behandlung mit Roclanda zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Netarsudil auf die männliche oder weibliche Fertilität vor. Da die systemische Exposition gegenüber Netarsudil zu vernachlässigen ist, wird jedoch davon ausgegangen, dass keine Wirkungen auftreten (siehe Abschnitt 5.2). In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen von Latanoprost auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Roclanda hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wenn beim Eintropfen vorübergehend verschwommenes Sehen auftritt, soll der Patient warten, bis er wieder klar sieht, bevor er ein Fahrzeug führt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste beobachtete okuläre Nebenwirkung ist Bindehauthyperämie, die bei 52 % der Patienten berichtet wurde. Andere berichtete okuläre Nebenwirkungen sind Schmerzen an der Stelle des Eintropfens (18 %), Vortexkeratopathie (13 %), Augenjucken (6 %), Erythem an der Stelle des Eintropfens (6 %), erhöhte Tränensekretion (5 %), Beschwerden an der Stelle des Eintropfens (5 %) und Bindehautblutung (4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit einmal täglich angewendetem Latanoprost + Netarsudil sowie während klinischer Studien und Anwendungsbeobachtungen nach Markteinführung mit den Einzelbestandteilen Latanoprost und Netarsudil berichtet. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Innerhalb der einzelnen Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen gemäß folgender Konvention nach Häufigkeit klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Selten	Keratitis herpetica ²
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit ³
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerz, unfreiwillige Muskelkontraktionen, Schwindelgefühl ^{2,3} , Gesichtsfelddefekt ³
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Bindehauthyperämie ¹ , Vortexkeratopathie ¹ , Schmerzen an der Stelle des Eintropfens, Hyperpigmentierung der Iris ² , Veränderungen der Augenwimpern und Vellushaare des Augenlids (Verlängerung, Verdickung, verstärkte Pigmentierung und Zunahme der Anzahl von Augenwimpern) ²
	Häufig	Bindehautblutung, verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion Erythem des Augenlids, Augenjucken, Augenreizung, verminderte Sehschärfe, Augenlidödem, Keratitis punctata, Hornhauterkrankung, Bindehautödem, allergische Konjunktivitis, Photophobie, Augenschmerz, Augentrockenheit, Fremdkörpergefühl im Auge, Augenlidrandverkrustung, Blepharitis, Erythem an der Stelle des Eintropfens, Beschwerden an der Stelle des Eintropfens, Färbung der Hornhaut mit Vitalfarbstoff nachweisbar
	Gelegentlich	Augenlidjucken, Bindehauterkrankung, Hornhauttrübung, Augenausfluss, Hornhautablagerungen, Konjunktivitis, erworbene Dakryostenose, Augenentzündung, Parästhesie des Auges, Bindehautfollikel, Schwellung des Auges, Meibom-Drüsen-Dysfunktion, Hornhautpigmentierung,

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
		Diplopie, nicht-infektiöse Konjunktivitis, abnormales Gefühl im Auge, Keratitis, Refraktionsstörung, Vorderkammerflackern, Bindehautreizung, Konjunktivitis, erhöhter Augeninnendruck, Ausschlag am Augenlid, trockene Augenlidhaut, Wimpernwachstum, Erkrankung des Tränenapparates, Iritis, Beeinträchtigung des Sehvermögens, Hornhautdystrophie, Trockenheit an der Stelle des Eintropfens, Pruritus an der Stelle des Eintropfens, Reaktion an der Stelle des Eintropfens, Augenkomplikation in Verbindung mit einer Vorrichtung, Ermüdung, Parästhesie an der Stelle des Eintropfens, Makulaödem,einschließlich zystoides Makulaödem ² , Uveitis ² , okuläre Hyperämie ³ , diabetische Retinopathie ³ , Augenallergie ³ , Augenbeschwerden ³ , Augenliderkrankung ³ , Ektropium ³ , Linsentrübungen ³ , Asthenopie ³ , Episklerahyperämie ³ , Licht- oder Farbsäume beim Sehen ³ , Entzündung der vorderen Augenkammer ³ , Erblindung ³ , Bindehautchalasis ³ , Augenlidekzem ³ , Glaukom ³ , Adhäsionen der Iris ³ , Iris bombata ³ , okuläre Hypertension ³ , Reizung an der Stelle des Eintropfens ³ , glasige Augen ³ , Ödem an der Stelle des Eintropfens ³ , Bindehautfärbung ³ , Exkavation der Sehnervenpapille erhöht ³ , Madarosis ³
	Selten	Hornhautödem ² , Hornhauterosion ² , periorbitales Ödem ² , Trichiasis ² , Distichiasis ² , Iriszyste ² , lokal begrenzte Hautreaktionen auf dem Augenlid ² , Dunkelfärbung der Lidhaut ² , Pseudopemphigoid der Bindehaut ²
	Sehr selten	periorbitale Veränderungen sowie Veränderungen des Augenlids, die zu einer Vertiefung des Augenlidsulkus führten ²

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Angina pectoris ² , Palpitationen ² ,
	Sehr selten	instabile Angina pectoris ²
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Epistaxis, verstopfte Nase, Nasenbeschwerden ³ , Rhinalgie ³ , Asthma ² , Dyspnoe ² ,
	Selten	Asthma-Exazerbation ²
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Kontaktdermatitis
	Gelegentlich	Lichenifikation, trockene Haut, Erythem, Hauterkrankung, allergische Dermatitis ³ , Petechien ³
	Selten	Pruritus ²
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Kieferschmerzen, Myalgie ² , Arthralgie ² , Polychondritis ³ ,
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Brustkorbschmerzen ² ,
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Exkoration ³

¹ Weitere Informationen siehe *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*

² Zusätzliche Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Latanoprost-Monotherapie beobachtet wurden

³ Zusätzliche Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Netarsudil-Monotherapie beobachtet wurden

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bindehauthyperämie

Bindehauthyperämie war die im Zusammenhang mit der Latanoprost + Netarsudil-Behandlung in klinischen Studien am häufigsten gemeldete Nebenwirkung und ist auf die gefäßerweiternde Wirkung der Arzneimittelklasse der Rho-Kinase-Hemmer zurückzuführen. Bindehauthyperämie war in der Regel leicht und trat sporadisch auf. Es gab jedoch einen relativ geringen Anteil an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hyperämie, welche die Behandlung aufgrund dieser Nebenwirkung abbrechen (5,0 % in klinischen Studien der Phase 3).

Vortexkeratopathie

Vortexkeratopathie trat bei ca. 13 % der Patienten in kontrollierten klinischen Studien der Phase 3 auf. Die bei mit Latanoprost + Netarsudil behandelten Patienten beobachteten Vortexkeratopathien wurden erstmals nach 4 Wochen täglicher Anwendung festgestellt. Diese Reaktion führte bei den Patienten zu keinen offenkundigen Veränderungen der Sehfunktion. Die Mehrheit der Vortexkeratopathien klang nach Absetzen der Behandlung ab. Die Inzidenz von Vortexkeratopathie war bei bestimmten Teilpopulationen höher: ältere Patienten (≥ 65 Jahre) im Vergleich zu nicht älteren Patienten (18,8 % vs. 11,5 %); Männer im Vergleich zu Frauen (18,8 % vs. 13,0 %) und Weiße im Vergleich zu Personen anderer ethnischer Herkunft (21,7 % vs. 2,5 %)

Irispigmentierung

Roclanda enthält Latanoprost, ein Prostaglandin-F2 α -Analogon. Die meisten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Latanoprost betreffen die Augen. In einer 5-Jahres-Sicherheitsstudie zu Latanoprost entwickelten 33 % der Patienten eine Irispigmentierung (siehe Abschnitt 4.4).

Diese Veränderung der Augenfarbe wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbigen Iriden beobachtet, d. h. bei blau-braunen, grau-braunen, gelb-braunen oder grün-braunen Iriden. In Studien zu Latanoprost setzte diese Veränderung im Allgemeinen innerhalb der ersten 8 Behandlungsmonate

ein, selten wurde sie im zweiten oder dritten Jahr beobachtet und überhaupt nicht nach dem vierten Behandlungsjahr. Die Progressionsrate einer Irispigmentierung verringert sich im Laufe der Zeit und ist fünf Jahre lang stabil. Die Auswirkungen einer erhöhten Pigmentierung über fünf Jahre hinaus wurden nicht bewertet. Die Veränderung der Irisfarbe ist in den meisten Fällen geringfügig und wird häufig klinisch oft nicht wahrgenommen. Die Inzidenz bei Patienten mit gemischtfarbigen Iriden lag zwischen 7 und 85 %, wobei die höchste Inzidenz bei Patienten mit gelb-braunen Iriden beobachtet wurde. Bei Patienten mit homogen blauen Augen wurden keine Veränderung beobachtet und bei Patienten mit homogen grauen, grünen oder braunen Augen wurden nur selten eine Veränderung beobachtet.

Die Veränderung der Augenfarbe wird durch einen erhöhten Melaningehalt in den stromalen Melanozyten der Iris verursacht und nicht durch eine Zunahme der Anzahl der Melanozyten. Die braune Pigmentierung breitet sich typischerweise konzentrisch um die Pupille in Richtung Peripherie der betroffenen Augen aus; es können aber auch die ganze Iris oder Teile davon bräunlicher werden. Nach Absetzen der Behandlung wurde keine weitere Zunahme an braunem Irispigment beobachtet. Bisher war sie in klinischen Studien weder von anderen Symptomen noch von pathologischen Veränderungen begleitet.

Weder Naevi noch Sommersprossen der Iris wurden durch die Behandlung beeinflusst. In klinischen Studien wurde bisher keine Pigmentansammlung im Trabekelwerk oder an anderer Stelle in der Vorderkammer des Auges beobachtet.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Mit Ausnahme der Vortexkeratopathie (siehe oben) wurde zwischen Patienten im Alter von < 65 bzw. ≥ 65 Jahren kein Unterschied bezüglich des Sicherheitsprofils von Latanoprost + Netarsudil beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde gezeigt, dass eine systemische Exposition gegenüber dem Bestandteil Netarsudil von Latanoprost + Netarsudil nach einer topischen Anwendung am Auge vernachlässigbar ist.

Abgesehen von einer Augenreizung und Bindehauthyperämie sind nach Überdosierung von Latanoprost keine weiteren Nebenwirkungen am Auge bekannt.

Sollte Latanoprost versehentlich verschluckt werden, können folgende Informationen von Nutzen sein: Eine Flasche enthält 125 Mikrogramm Latanoprost. Mehr als 90 % werden während der ersten Leberpassage metabolisiert. Eine intravenöse Infusion von 3 Mikrogramm/kg verursachte bei gesunden Probanden keine Symptome. Eine Dosis von 5,5 - 10 Mikrogramm/kg verursachte jedoch Übelkeit, abdominale Schmerzen, Schwindelgefühl, Müdigkeit, Hitzewallungen und Schwitzen. Affen wurde Latanoprost intravenös in Dosen von bis zu 500 Mikrogramm/kg infundiert, ohne dass deutliche Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System beobachtet werden konnten.

Die intravenöse Verabreichung von Latanoprost war bei Affen von einer vorübergehenden Verengung der Bronchien begleitet. Dagegen verursachte die topische Anwendung von Latanoprost am Auge in einer Dosis, die das 7-Fache der klinischen Latanoprost-Dosis betrug, bei Patienten mit mittelschwerem Bronchialasthma keine Bronchokonstriktion.

Bei Überdosierung von topischem Latanoprost + Netarsudil kann/können das Auge/die Augen mit Leitungswasser ausgespült werden. Die Behandlung einer Überdosierung würde eine unterstützende und symptomatische Therapie beinhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Glaukommittel und Miotika, ATC-Code: S01EE51

Wirkmechanismus

Roclanda enthält zwei Wirkstoffe: Latanoprost und Netarsudil. Diese beiden Bestandteile senken den Augeninnendruck, indem der Abfluss von Kammerwasser erhöht wird. Sowohl Latanoprost als auch Netarsudil senken den Augeninnendruck durch Steigerung des Kammerwasserabflusses, jedoch sind ihre Wirkmechanismen unterschiedlich.

Studien an Tieren und Menschen deuten darauf hin, dass der Hauptwirkmechanismus von Netarsudil, einem Rho-Kinase-Hemmer, ein erhöhter trabekulärer Abfluss ist. Diese Studien legen außerdem nahe, dass Netarsudil den Augeninnendruck senkt, indem der episklerale Venendruck reduziert wird.

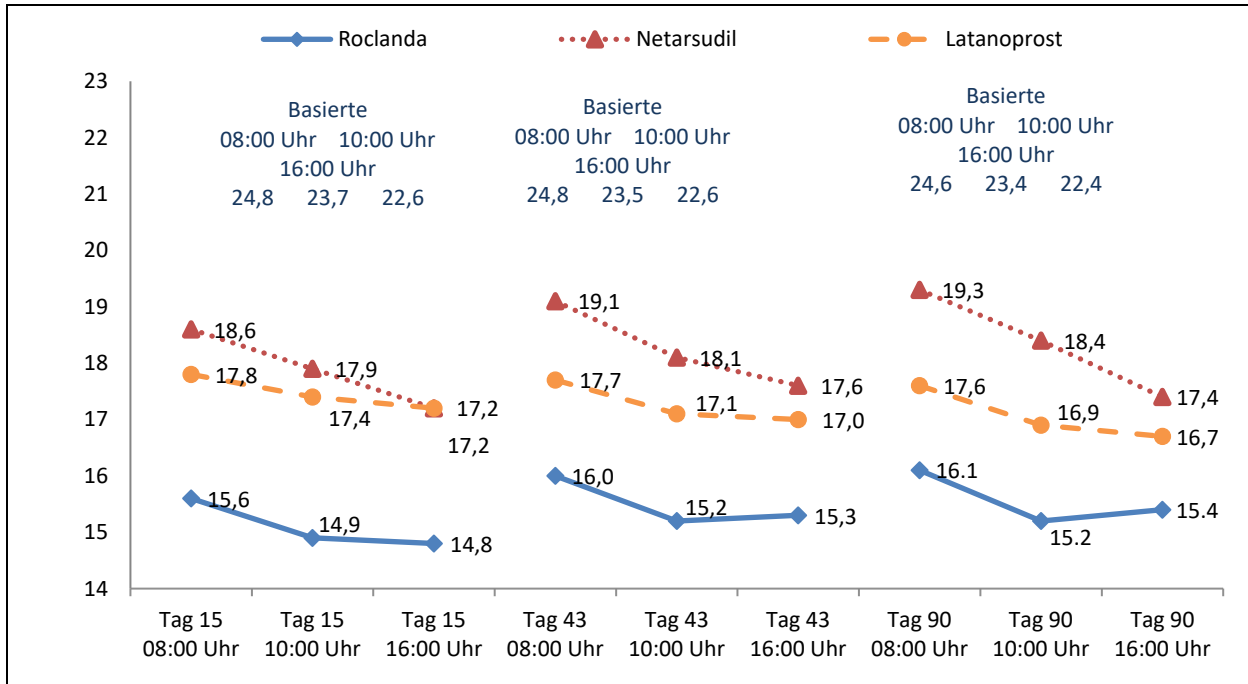
Studien an Tieren und Menschen zeigten, dass der Hauptwirkmechanismus von Latanoprost, einem Prostaglandin-F2 α -Analogon, ein gesteigerter uveoskleraler Abfluss ist, auch wenn beim Menschen eine gewisse Steigerung Abflusses (Abnahme des Abflusswiderstands) beschrieben wurde.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Roclanda wurde in 2 randomisierten, doppelblinden, multizentrischen klinischen Studien der Phase 3 an 1.468 Patienten mit Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension untersucht. In Studie 301 und 302 wurden Studienteilnehmer mit einem Augeninnendruck < 36 mmHg aufgenommen, und die Wirkung von einmal täglich gegebenem Latanoprost + Netarsudil auf die Senkung des Augeninnendrucks wurde mit der Einzelanwendung von einmal täglich Netarsudil 0,02 % und einmal täglich Latanoprost 0,005 % verglichen. Die Behandlungsdauer von Studie 301 betrug 12 Monate und die von Studie 302 3 Monate. Das mediane Alter der Studienteilnehmer betrug 66 Jahre (Spanne: 18 bis 99 Jahre).

Die Studien waren so aufgebaut, dass die Überlegenheit von Latanoprost + Netarsudil bei einmal täglicher Gabe jeweils abends gegenüber den Einzelbestandteilen Netarsudil 0,02 % einmal täglich und Latanoprost 0,005 % einmal täglich gezeigt werden konnte. Der Hauptindikator für das Wirksamkeitsergebnis war der Kleinste-Quadrate (LS)-Mittelwert des Augeninnendrucks zu jedem von 9 Zeitpunkten, gemessen jeweils um 08:00 Uhr, 10:00 Uhr und 16:00 Uhr an Tag 15, Tag 43 und Tag 90. Die durchschnittliche Wirkung von Latanoprost + Netarsudil in Bezug auf die Senkung des Augeninnendrucks war über 3 Monate hinweg um 1 bis 3 mmHg größer als bei einer Monotherapie mit Netarsudil 0,02 % oder Latanoprost 0,005 % (Abbildung 1 und 2). In Studie 301 wurden die Reduzierungen des Augeninnendrucks aufrechterhalten und zeigten die statistische Überlegenheit von Latanoprost + Netarsudil über den Behandlungszeitraum von 12 Monaten. In allen Fällen waren die Unterschiede beim LS-Mittelwert des Augeninnendrucks bis einschließlich Monat 3 klinisch relevant und statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Ungefähr 30 % der in die Phase-3-Studien einbezogenen Patienten hatten einen Ausgangs-IOP-Wert von ≥ 27 mmHg (132 in der Behandlungsgruppe mit Latanoprost + Netarsudil, 136 in der Latanoprost-Gruppe und 143 in der Netarsudil-Gruppe). Bei diesen Patienten zeigten Latanoprost + Netarsudil zu allen Messzeitpunkten eine statistisch signifikant überlegene Wirksamkeit in Bezug auf die Senkung des IOP gegenüber den Einzelkomponenten. In beiden Studien senkte das Kombinationspräparat den IOP um weitere 1,7 mmHg bis 3,7 mmHg im Vergleich zu Latanoprost allein, und um weitere 3,4 mmHg bis 5,9 mmHg im Vergleich zu Netarsudil allein.

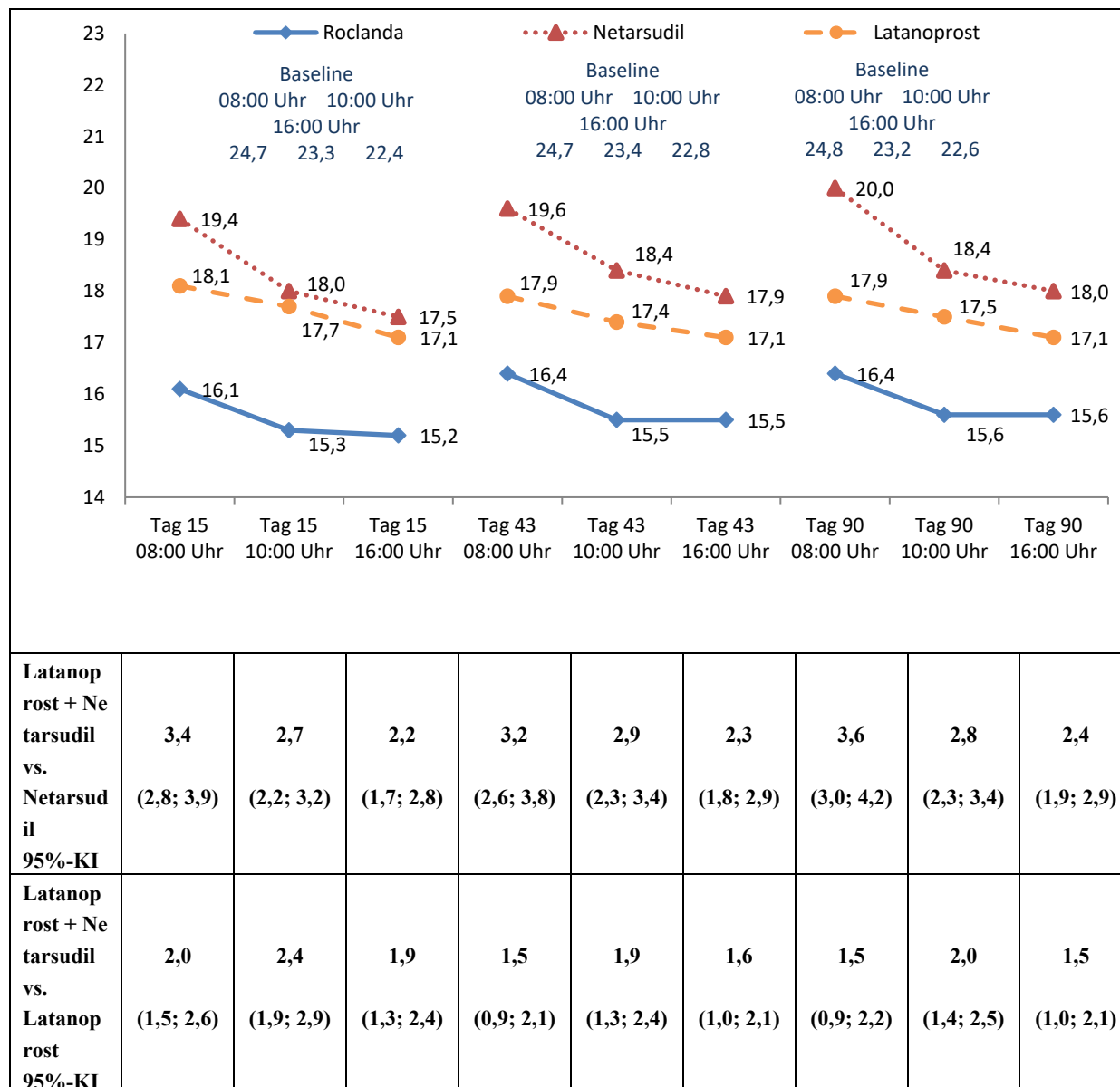
Abbildung 1: Studie 301: mittlerer IOP (mmHg) nach Behandlungsgruppe und Behandlungsunterschied beim mittleren IOP



Latanoprost + Netarsudil vs. Netarsudil	3,0 (2,5; 3,6)	3,0 (2,4; 3,6)	2,4 (1,9; 3,0)	3,2 (2,6; 3,8)	2,9 (2,3; 3,5)	2,3 (1,7; 2,8)	3,1 (2,5; 3,8)	3,2 (2,5; 3,8)	2,0 (1,4; 2,6)
Latanoprost + Netarsudil vs. Latanoprost	2,3 (1,7; 2,8)	2,6 (2,0; 3,2)	2,3 (1,8; 2,9)	1,7 (1,1; 2,4)	1,9 (1,3; 2,5)	1,7 (1,1; 2,2)	1,5 (0,9; 2,1)	1,7 (1,1; 2,3)	1,3 (0,7; 1,9)

Der LS-Mittelwert des IOP bei jedem Zeitpunkt nach Baseline wurde mithilfe einer um den Baseline-IOP bereinigten Kovarianzanalyse abgeleitet und basierte auf beobachteten Daten für alle randomisierten Studienteilnehmer (238 in der Latanoprost + Netarsudil-Gruppe, 244 in der Netarsudil-Gruppe, 236 in der Latanoprost-Gruppe).

Abbildung 2: Studie 302: mittlerer IOP (mmHg) nach Behandlungsgruppe und Behandlungsunterschied beim mittleren IOP



Der LS-Mittelwert des IOP bei jedem Zeitpunkt nach Baseline wurde mithilfe einer um den Baseline-IOP bereinigten Kovarianzanalyse abgeleitet und basierte auf beobachteten Daten für alle randomisierten Studienteilnehmer (245 in der Latanoprost + Netarsudil-Gruppe, 255 in der Netarsudil-Gruppe, 250 in der Latanoprost-Gruppe).

Etwa 67 % der in die Behandlungsgruppen mit Latanoprost + Netarsudil aufgenommenen Patienten der Phase-3-Studien waren Kaukasier und 30 % Dunkelhäutige oder Afroamerikaner. Über die Hälfte waren ≥ 65 Jahre alt. Mit Ausnahme der Inzidenz von Vortexkeratopathie (Abschnitt 4.8) wurde zwischen den ethnischen Abstammungen oder Altersgruppen kein Unterschied bezüglich des Sicherheitsprofils beobachtet.

Die Abschlussraten in Studien der Phase 3 waren in der Behandlungsgruppe mit Latanoprost + Netarsudil niedriger als in der Latanoprost-Gruppe. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen lagen in Monat 3 bei 8,7 % in der gepoolten Behandlungsgruppe mit Latanoprost + Netarsudil gegenüber 7,6 % in der gepoolten Netarsudil-Gruppe und 1,0 % in der gepoolten Latanoprost-Gruppe. In Studie 301 lagen die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen in Monat 12 bei 19,7 % in der Behandlungsgruppe mit Latanoprost + Netarsudil gegenüber 21,7 % in der Netarsudil-Gruppe und 1,7 % in der Latanoprost-Gruppe. Die Mehrheit der Abbrüche war auf okuläre Nebenwirkungen zurückzuführen. Die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung im Zusammenhang mit Studienabbrüchen in der Behandlungsgruppe mit Latanoprost + Netarsudil war

Bindehauthyperämie (7,6 % in Monat 12). Die meisten okulären Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Latanoprost + Netarsudil berichtet wurden, waren leicht ausgeprägt.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Latanoprost + Netarsudil bei Patienten mit beeinträchtigtem Hornhautepithel oder gleichzeitig bestehenden Augenerkrankungen, z. B. Pseudoexfoliation oder Pigmentdispersionssyndrom, sind nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Roclanda eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Reduzierung eines erhöhten Augeninnendrucks bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die systemischen Expositionen gegenüber Netarsudil und seinem aktiven Metaboliten AR-13503 wurden bei 18 gesunden Probanden nach einmal täglicher topischer Anwendung von Netarsudil 200 Mikrogramm/ml am Auge (ein Tropfen auf beiden Seiten jeweils morgens) über einen Zeitraum von 8 Tagen untersucht. Nach der Dosisgabe an Tag 1 und Tag 8 gab es keine quantifizierbaren Plasmakonzentrationen von Netarsudil (untere Quantifizierungsgrenze [LLOQ] 0,100 ng/ml). Es wurde nur bei einem Probanden eine Plasmakonzentration von 0,11 ng/ml für den aktiven Metaboliten beobachtet, und zwar 8 Stunden nach der Dosisgabe an Tag 8.

Latanoprost (Molekulargewicht 432,58) ist ein Isopropylester-Prodrug, das selbst inaktiv ist, aber nach Hydrolyse zur Säure von Latanoprost biologisch aktiv wird. Das Prodrug wird gut durch die Kornea absorbiert, und der gesamte in das Kammerwasser gelangende Wirkstoff wird während der Hornhautpassage hydrolysiert. Studien am Menschen weisen darauf hin, dass die maximale Konzentration im Kammerwasser etwa zwei Stunden nach topischer Anwendung erreicht wird. Bei Affen wird Latanoprost nach topischer Applikation am Auge primär im vorderen Augenabschnitt, in der Bindehaut und den Augenlidern verteilt. Nur sehr kleine Mengen des Wirkstoffs erreichen den hinteren Augenabschnitt.

Biotransformation

Nach topischer Applikation am Auge wird Netarsudil durch Esterasen im Auge zu einem aktiven Metaboliten mit der Bezeichnung AR-13503 metabolisiert.

Die Säure von Latanoprost wird im Auge praktisch nicht metabolisiert. Der Hauptmetabolismus findet in der Leber statt. Die Plasmahalbwertszeit beträgt beim Menschen 17 Minuten. Die Hauptmetaboliten, der 1,2-Dinor- und der 1,2,3,4-Tetranor-Metabolit, weisen in tierexperimentellen Studien keine oder nur eine schwache biologische Aktivität auf und werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Netarsudil

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten von Netarsudil keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In präklinischen Studien wurden Effekte nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für die klinische Anwendung wird als gering bewertet.

Die intravenöse Anwendung von Netarsudil bei trächtigen Ratten und Kaninchen während der Organogenese führte bei relevanten systemischen Expositionen nicht zu unerwünschten embryofetalen

Wirkungen. Bei trächtigen Ratten zeigte eine Dosis von 0,1 mg/kg/Tag keine unerwünschten maternalen oder embryofetalen Wirkungen, wogegen bei einer Dosis von 0,3 mg/kg/Tag und höher eine erhöhte Inzidenz von Implantationsverlusten und eine geringere Überlebensfähigkeit der Feten beobachtet wurde. Bei trächtigen Kaninchen zeigte eine Dosis von 3 mg/kg/Tag keine unerwünschten maternalen oder embryofetalen Nebenwirkungen, wogegen bei einer Dosis von 5 mg/kg/Tag und höher eine erhöhte Inzidenz von Implantationsverlusten und ein geringeres Gewicht der Feten beobachtet wurde.

Es wurden keine tierexperimentellen Langzeitstudien zur Untersuchung des kanzerogenen Potenzials von Netarsudil durchgeführt.

Netarsudil war in einem bakteriellen Mutationstest, einem Maus-Lymphom-Test und in einem Ratten-Mikronukleus-Test nicht mutagen.

In einem modifizierten *In-vitro*-3T3-NRU-PT-Test, in dem die Wellenlänge auf UVB-Licht erweitert wurde, wurde festgestellt, dass Netarsudil und sein aktiver Metabolit AR-13503 ein mögliches phototoxisches Potenzial aufweisen.

Latanoprost

Sowohl die okuläre als auch die systemische Toxizität von Latanoprost wurde an mehreren Tierspezies untersucht. Im Allgemeinen wird Latanoprost gut vertragen. Zwischen der am Auge applizierten klinischen Dosis und der systemischen Toxizität besteht eine Sicherheitsmarge von mindestens 1000. Hohe Latanoprost-Dosen, die etwa dem 100-Fachen der klinischen Dosis pro kg Körpergewicht entsprechen, verursachten bei intravenöser Gabe an nicht anästhesierte Affen eine Erhöhung der Atemfrequenz, die wahrscheinlich auf eine kurz andauernde Konstriktion der Bronchien zurückzuführen war. Tierexperimentelle Studienergebnisse keinen Hinweis auf eine sensibilisierende Wirkung von Latanoprost.

Bei Kaninchen oder Affen wurden nach Dosen von bis zu 100 Mikrogramm/Auge/Tag keine toxischen Wirkungen am Auge beobachtet (die klinische Dosis beträgt etwa 1,5 Mikrogramm/Auge/Tag). Allerdings induzierte Latanoprost bei Affen eine verstärkte Pigmentierung der Iris. Der Mechanismus, welcher der verstärkten Irispigmentierung zugrunde liegt, scheint eine erhöhte Melaninproduktion in den Melanozyten der Iris zu sein. Proliferative Veränderungen wurden nicht beobachtet. Die Veränderung der Irisfarbe kann dauerhaft sein.

Bei Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Latanoprost am Auge haben Dosen von 6 Mikrogramm/Auge/Tag auch eine Erweiterung der Lidspalte verursacht. Dieser reversible Effekt trat bei Dosen oberhalb des klinischen Dosisniveaus auf. Beim Menschen wurde diese Wirkung nicht beobachtet.

Latanoprost zeigte negative Ergebnisse in Rückmutationstests in Bakterien sowie in Genmutationstests am Mauslymphom- und im Maus-Mikronukleustest. *In vitro* wurden an menschlichen Lymphozyten Chromosomenaberrationen beobachtet. Ähnliche Wirkungen wurden mit Prostaglandin-F2 α , einem natürlich vorkommenden Prostaglandin, beobachtet, was auf einen Klasseneffekt hinweist.

Zusätzliche Mutagenitätsstudien an Ratten zur unprogrammierten DNA-Synthese *in vitro* und *in vivo* waren negativ und lassen darauf schließen, dass Latanoprost keine mutagenen Eigenschaften besitzt. Karzinogenitätsstudien an Mäusen und Ratten waren negativ.

In tierexperimentellen Studien wurde keinerlei Einfluss von Latanoprost auf die Fertilität männlicher oder weiblicher Tiere festgestellt. Embryotoxizitätsstudien an Ratten ergaben keine embryotoxischen Wirkungen von Latanoprost nach intravenösen Dosierungen von 5, 50 und 250 Mikrogramm/kg/Tag. Allerdings induzierte Latanoprost bei Kaninchen in Dosen von 5 Mikrogramm/kg/Tag oder höher embryofetale Wirkungen.

Die Dosis von 5 Mikrogramm/kg/Tag (etwa das 100-fache der klinischen Dosis) bewirkte eine signifikante embryofetale Toxizität, die durch ein vermehrtes Auftreten von späten Resorptionen und Aborten sowie durch ein geringeres Gewicht der Feten gekennzeichnet war.

Teratogene Wirkungen wurden nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Mannitol
Borsäure
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Geöffnete Flasche: 4 Wochen nach Anbruch der Flasche. Nicht über 25 °C lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Roclanda wird in durchsichtigen Flaschen (2,5-ml-Füllung in einem 4-ml-Behältnis) und undurchsichtigen weißen Spitzen und Schraubdeckeln aus Polyethylen niedriger Dichte sowie manipulationssicheren Versiegelungen geliefert.

Karton mit 1 Flasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aerie Pharmaceuticals Ireland, Limited
Athlone Business and Technology Park, Dublin Road,
Garrycastle, Athlone, Co Westmeath, N37 DW40, Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1502/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Aerie Pharmaceuticals Ireland, Limited
Athlone Business and Technology Park, Dublin Road,
Garrycastle, Athlone, Co Westmeath, N37 DW40, Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Roclanda 50 Mikrogramm/ml + 200 Mikrogramm/ml Augentropfen, Lösung
Latanoprost + Netarsudil

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml ml Lösung enthält 50 Mikrogramm Latanoprost und 200 Mikrogramm Netarsudil (als Mesylat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Benzalkoniumchlorid, Borsäure, Mannitol, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Augentropfen, Lösung

1 x 2,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Anwendung am Auge.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
4 Wochen nach Anbruch entsorgen. Nach dem Öffnen nicht über 25 °C lagern.
Öffnungsdatum: _____

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Aerie Pharmaceuticals Ireland, Limited
Athlone Business and Technology Park, Dublin Road,
Garrycastle,
Athlone, Co Westmeath,
N37 DW40,
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1502/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Roclanda

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Roclanda 50 Mikrogramm/ml + 200 Mikrogramm/ml Augentropfen, Lösung
Latanoprost + Netarsudil
Anwendung am Auge

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Roclanda 50 Mikrogramm/ml + 200 Mikrogramm/ml Augentropfen, Lösung Latanoprost + Netarsudil

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für mögliche Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Roclanda und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Roclanda beachten?
3. Wie ist Roclanda anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Roclanda aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Roclanda und wofür wird es angewendet?

Roclanda enthält die Wirkstoffe Latanoprost und Netarsudil. Latanoprost gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Prostaglandin-Analoga genannt werden. Netarsudil gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Rho-Kinase-Hemmer bezeichnet werden. Sie wirken auf unterschiedliche Weise und reduzieren beide die Menge der Flüssigkeit im Auge und senken somit den im Auge herrschenden Druck.

Roclanda wird bei Erwachsenen zur Senkung des Augendruckes angewendet, bei denen eine Augenerkrankung namens Glaukom oder ein erhöhter Augeninnendruckvorliegt. Wenn der Druck im Auge zu hoch ist, kann dies schädlich für das Sehvermögen sein.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Roclanda beachten?

Roclanda darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Latanoprost oder Netarsudil oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind..

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Roclanda anwenden, wenn Sie glauben, dass Folgendes auf Sie zutrifft:

- wenn Sie an trockenen Augen leiden;
- wenn Sie an schwerem Asthma leiden oder Ihr Asthma nicht ausreichend kontrolliert ist;
- wenn Sie derzeit oder in der Vergangenheit an einer Virusinfektion der Augen erkrankt sind bzw. erkrankt waren, die durch das Herpes-simplex-Virus verursacht wurde.

Wenden Sie Roclanda nicht mehr als einmal täglich an, da sonst mehr Nebenwirkungen auftreten können.

Kinder und Jugendliche

Roclanda darf bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da nicht bekannt ist, ob es in dieser Altersgruppe sicher oder wirksam ist.

Anwendung von Roclanda mit anderen Arzneimitteln

Bei der Anwendung von Roclanda kann es zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln kommen. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden, insbesondere Arzneimittel, die ein weiteres Prostaglandin-Analogum wie Latanoprost enthalten.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Wenden Sie Roclanda nicht an, wenn Sie schwanger sind.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Möglicherweise können Sie direkt nach der Anwendung von Roclanda nicht normal sehen oder Sie sehen verschwommen. Sie dürfen keine Fahrzeuge führen oder keine Maschinen bedienen, bis Ihre Sicht wieder klar ist.

Roclanda enthält Benzalkoniumchlorid

Dieses Arzneimittel enthält Benzalkoniumchlorid, das von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen kann. Sie müssen die Kontaktlinsen vor der Anwendung dieses Arzneimittels entfernen und dürfen sie erst nach 15 Minuten wieder einsetzen.

Benzalkoniumchlorid kann auch Reizungen am Auge hervorrufen, insbesondere, wenn Sie trockene Augen oder Erkrankungen der Hornhaut (durchsichtige Schicht an der Vorderseite des Auges) haben. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn nach der Anwendung dieses Arzneimittels ein ungewöhnliches Gefühl, Brennen oder Schmerz im Auge auftritt.

3. Wie ist Roclanda anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenden Sie Roclanda nur für Ihre Augen an (Anwendung am Auge).

Die empfohlene Dosis ist ein Tropfen in das betroffene Auge einmal täglich abends. Wenden Sie das Arzneimittel jeden Tag etwa zur selben Uhrzeit an. Wenden Sie es nicht häufiger als einmal täglich an.

Art der Anwendung



- Waschen Sie Ihre Hände, bevor Sie beginnen.

- Berühren Sie beim Öffnen oder Schließen der Flasche die Tropferspitze nicht mit Ihren Fingern. Dadurch könnten die Augentropfen verunreinigt (infiziert) werden.
- Drehen Sie den Schraubdeckel ab und legen Sie ihn auf einer sauberen Oberfläche auf seine Seite. Halten Sie die Flasche fest und achten Sie drauf, dass die Spitze nicht mit anderen Dingen in Berührung kommt.
- Halten Sie die Flasche zwischen Ihrem Daumen und Ihren Fingern so, dass sie nach unten zeigt.
- Neigen Sie den Kopf nach hinten.
- Ziehen Sie Ihr unteres Augenlid mit einem sauberen Finger nach unten, sodass eine „Tasche“ zwischen Augenlid und Auge entsteht. Hier wird der Tropfen eingetroffen.
- Führen Sie die Tropferspitze nah an das Auge heran. Stellen Sie sich dazu gegebenenfalls vor einen Spiegel.
- Berühren Sie Ihr Auge, Ihr Augenlid, die umgebenden Bereiche oder andere Oberflächen nicht mit der Tropferspitze. Dadurch könnten die Augentropfen verunreinigt (infiziert) werden.
- Drücken Sie die Flasche sanft zusammen, um einen Tropfen Roclanda in Ihr Auge zu träufeln.
- Träufeln Sie jedes Mal immer nur einen Tropfen ins Auge. Wenn ein Tropfen nicht ins Auge gelangt, versuchen Sie es erneut.
- Drücken Sie 1 Minute lang mit einem Finger auf den inneren Augenwinkel neben der Nase. Halten Sie das Auge dabei geschlossen.
- **Wenn Sie die Tropfen in beiden Augen anwenden müssen**, wiederholen Sie die Schritte für Ihr anderes Auge, während die Flasche noch geöffnet ist.
- Setzen Sie den Flaschendeckel wieder auf, um die Flasche zu verschließen.
- Bewahren Sie die Flasche bis zum nächsten Gebrauch im Karton auf, um die Tropfen vor Licht zu schützen.

Wenn Sie andere Augentropfen anwenden, warten Sie nach deren Anwendung mindestens fünf Minuten, und wenden Sie anschließend Roclanda an. Wenn Sie eine Augensalbe anwenden, sollte deren Anwendung als Letztes erfolgen.

Wenn Sie eine größere Menge von Roclanda angewendet haben, als Sie sollten

Spülen Sie Ihr Auge mit warmem Wasser aus. Träufeln Sie keine weiteren Tropfen ein, bis der Zeitpunkt für Ihre nächste reguläre Dosis gekommen ist.

Wenn Sie die Anwendung von Roclanda vergessen haben

Fahren Sie mit der nächsten Dosis wie geplant fort. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Sie sollten pro Tag nicht mehr als einen Tropfen in dem betroffenen Auge anwenden.

Wenn Sie die Anwendung von Roclanda abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von Roclanda nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Wenn Sie die Anwendung von Roclanda abbrechen, wird der Druck in Ihrem Auge nicht mehr kontrolliert; dies könnte zum Verlust des Sehvermögens führen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von Roclanda und anderen Arzneimitteln, die nur Latanoprost oder Netarsudil allein enthalten, beobachtet:

- **Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)**
 - *Wirkungen im Auge:*
 - Augenrötung; feine Ablagerungen vor dem Auge und Schmerzen an der Stelle des Eintropfens; allmähliche Zunahme des Anteils braunen Pigments im farbigen Teil des Auges (der Iris), die zur Veränderung der Augenfarbe führt; allmähliche Verstärkung der Farbe (Dunkelfärbung) und Zunahme von Länge, Dicke und Anzahl der Augenwimpern.
- **Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelte betreffen)**
 - *Wirkungen im Auge:*
 - Infektion oder Entzündung des Auges; Augentrockenheit oder kleine Unterbrechungen im Flüssigkeitsfilm auf der Oberfläche des Auges; Augenausfluss; juckende Augenlider; Trübung des Auges und leichte Verringerung des Sehvermögens; Augenschmerz; sandiges Gefühl oder Gefühl, einen Fremdkörper im Auge zu haben; allgemeine Augenrötung kurz nach dem Eintropfen der Tropfen; Stellen oder Flecken mit Augenrötung; Bindehautentzündung (Augenentzündung oder hervortretende Blutgefäße); wässrige Augen; erhöhte Lichtempfindlichkeit; Schwellung um das Auge herum; Augenlidverkrustung; verschwommenes Sehen;
 - *Allgemeine Nebenwirkungen*
 - Rötung oder Jucken der Gesichtshaut
- **Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelte betreffen)**
 - *Wirkungen im Auge:*
 - Erhöhter Flüssigkeitsdruck im Augeninneren; Entzündung des farbigen Teils des Auges (der Iris); Vorwölbung der Iris; verstärkte Faltenbildung der durchsichtigen Schicht auf dem Auge, wo sie an das untere Augenlid grenzt; Erblindung; verschwommenes Sehen, Doppeltsehen und Sehen von Licht- oder Farbsäumen; verstopfter Tränenkanal; kleine farbige Stellen auf der Augenoberfläche; Augenlidtrockenheit; Augentrockenheit aufgrund einer Entzündung der Drüsen der Augenlider; Augenallergie; glänzende/glasige Augen, Müdigkeit; Taubheitsgefühl oder Brennen im Auge; abnormale Ausstülpung des unteren Augenlids; Ausfallen von Wimpern; diabetesbedingte Augenerkrankung
 - *Nebenwirkungen in anderen Körperteilen*
 - Verstopfte Nase; Nasenbluten; Beschwerden und Schmerzen an der Nase; Kopfschmerzen; Schwindelgefühl; Rötung oder Jucken der Haut; trockene Haut; Hautverdickung; Muskelschmerzen oder -krämpfe; Gelenkschmerzen; Kieferschmerzen; Stechen auf der Haut; Knorpelentzündung; Schmerzen im Brustbereich (Angina pectoris); Spüren des Herzschlags (Palpitation); Bronchialasthma; Kurzatmigkeit (Dyspnoe)
- **Selten (kann bis zu 1 von 1000 Behandelte betreffen)**
 - *Wirkungen im Auge:*
 - Schwellung oder Kratzen mit Schäden an der Oberfläche des Auges; Schwellung rund ums Auge (periorbitales Ödem); Wachstum der Augenwimpern in die „verkehrte“ Richtung oder Wachstum einer zusätzlichen Wimpernreihe; Vernarbung der Oberfläche des Auges; mit Flüssigkeit gefüllter Bereich im farbigen Teil des Auges (Iriszyste); Hautreaktionen an den Augenlidern; Dunkelwerden der Haut der Augenlider; Entwicklung einer Virusinfektion des Auges, die durch das Herpes-simplex-Virus (HSV) verursacht wird
 - *Nebenwirkungen in anderen Körperteilen*
 - Verschlimmerung von bestehendem Bronchialasthma; starkes Jucken der Haut
- **Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelte betreffen)**
 - *Wirkungen im Auge:*
 - Augen erscheinen tiefer liegend (Vertiefung der Lidfalte)
 - *Nebenwirkungen in anderen Körperteilen*
 - Verschlimmerung einer Angina pectoris bei Patienten mit einer Herzerkrankung

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für mögliche Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Roclanda aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Flasche: Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nach dem Öffnen der Flasche: Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie die Flasche 4 Wochen nach Anbruch, um Infektionen zu vermeiden, und verwenden Sie eine neue Flasche.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Roclanda enthält

- Die Wirkstoffe sind Latanoprost und Netarsudil. Jeder ml Lösung enthält 50 Mikrogramm Latanoprost und 200 Mikrogramm Netarsudil (als Mesylat).
- Die sonstigen Bestandteile sind Benzalkoniumchlorid (siehe Abschnitt 2 unter „Roclanda enthält Benzalkoniumchlorid“), Mannitol, Borsäure, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Roclanda aussieht und Inhalt der Packung

Roclanda ist eine klare, flüssige Augentropfen-Lösung in einer Flasche aus Kunststoff. Jede Flasche enthält 2,5 ml des Arzneimittels, und jede Packung enthält eine Flasche mit einem Schraubdeckel.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Aerie Pharmaceuticals Ireland, Limited
Athlone Business and Technology Park, Dublin Road,
Garrycastle, Athlone, Co Westmeath, N37 DW40, Irland.

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel finden Sie auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur: <http://www.ema.europa.eu>.