▼ 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 Opthalmologen 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 (punktueller 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 derWimpern sind nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Retikuläres epitheliales Hornhautödem

Das retikuläre epitheliale Hornhautödem wurde nach Verabreichung von Arzneimitteln gemeldet, die Netarsudil enthalten. Betroffen waren insbesondere Patienten mit bereits vorhandenem Hornhautödem oder vorangegangenen Augenoperationen. Das retikuläre epitheliale Hornhautödem bildet sich üblicherweise zurück, wenn die Behandlung mit dem Arzneimittel, das Netarsudil enthält, beendet wird. Patienten sind darauf hinzuweisen, ihren Arzt zu informieren, wenn sich während der Anwendung von Roclanda® ihre Sehfähigkeit verschlechtert oder Augenschmerzen auftreten.

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 46 % der Patienten berichtet wurde. Andere berichtete okuläre Nebenwirkungen sind Schmerzen an der Stelle des Eintropfens (14 %), Vortexkeratopathie (12 %) und Augenjucken (7 %). Der Großteil der Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Roclanda® berichtet wurden, betrafen die Augen und waren leicht bis mittelschwer. Basierend auf klinischen Studien führte eine Bindehauthyperämie, die bei ungefähr 46 % der Patienten berichtet wurde, bei 4,9 % der Patienten zum Behandlungsabbruch.

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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 3

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 abbrachen (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-F2α-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 grünbraunen 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 gelbbraunen 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 Symp-

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Selten	Keratitis herpetica[2]
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerz, unfreiwillige Muskelkontraktionen, Schwindelgefühl, 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, 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, Diplopie, nicht-infektiöse Konjunktivitis, abnormales Gefühl im Auge, Keratitis, Refraktionsstörung, Vorderkammerflackern, Bindehautreizung, 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, diabetische Retinopathie[3], Augenallergie[3], Augenbeschwerden, Augenliderkrankung[3], Ektropium[3], Linsentrübungen[3], Asthenopie[3], Episklerahyperämie[3], Licht- oder Farbsäume beim Sehen[3], Entzündung der vorderen Augenkammer[3], Erblindung[3], Bindehautchalasis, 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], Pigmentierung des Augenlids, Augenerkrankung, Netzhautblutung, Photophobie
	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]
	Nicht bekannt	retikuläres epitheliales Hornhautödem[3]
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 des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Kontaktdermatitis
	Gelegentlich	Lichenifikation, trockene Haut, Erythem, Hauterkrankung, allergische Dermatitis[3], Petechien, Ekzem
	Selten	Pruritus[2]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Kieferschmerzen, Myalgie[2], Arthralgie[2], Polychondritis[3], Muskelschwäche, Sjögren-Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Brustkorbschmerzen[2],
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Exkoriation[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

tomen 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de 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 Bronchialasthmakeine 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-F2α-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 3 randomisierten, doppelblinden, multizentrischen klinischen Studien der Phase 3 an 1.686 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). In Studie 303 wurde die Wirkung von Latanoprost + Netarsudil im Vergleich zu Ganfort® (Bimatoprost 0,03 %/Timolol 0,5 %) auf die Senkung der okulären Hypertension beurteilt. Die Behandlungsdauer betrug 6 Monate.

Die Studien 301 und 302 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.

Siehe Abbildung 1 auf Seite 5 und Abbildung 2 auf Seite 6

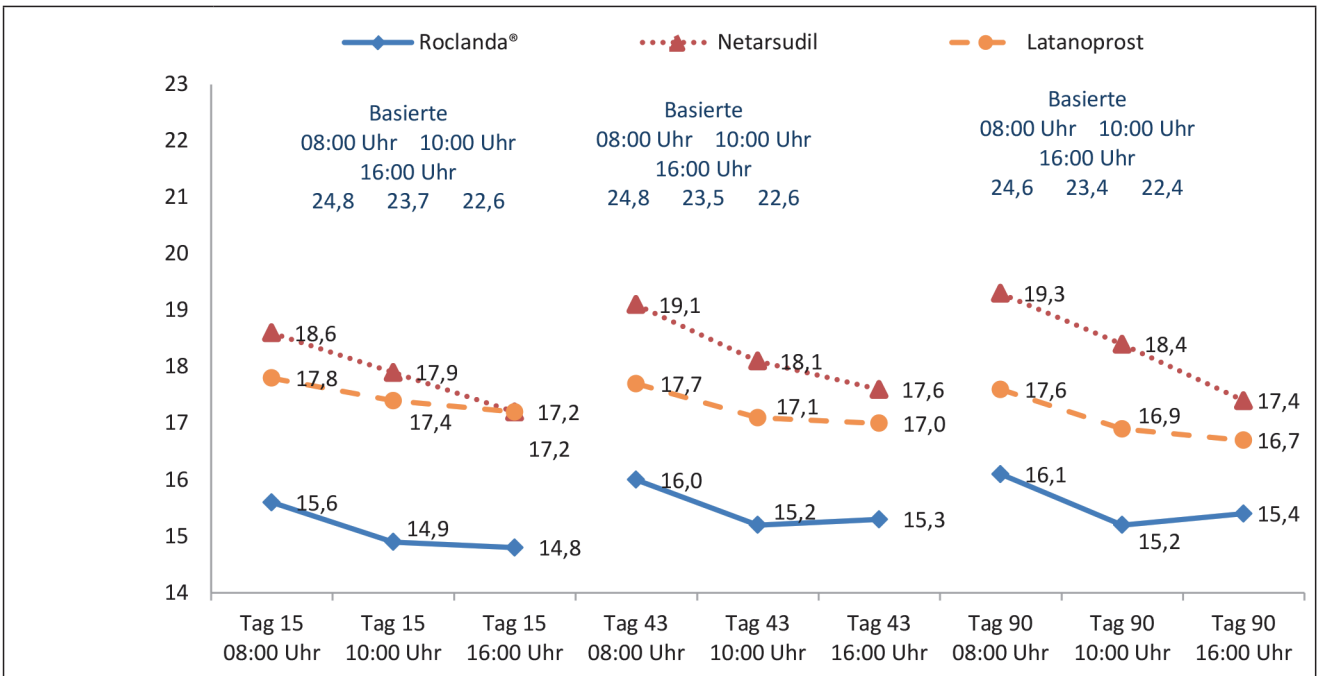
Etwa 67 % der in die Behandlungsgruppen mit Latanoprost + Netarsudil aufgenommenen Patienten der Phase-3-Studien waren Kaukasier und 30 % Dunkelhäutige oder Afroamerikaner. Über die Hälfte waren ≥ 65 Jahre alt. Mit Ausnahme der Inzidenz von Vortexkeratopathie (Abschnitt 4.8) wurde zwischen den ethnischen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

Die Abschlussraten in den Studien 301 und 302 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.

Studie 303 war eine prospektive, doppelblinde, randomisierte, multizentrische, aktiv kontrollierte, 6-monatige Studie im Parallelgruppendesign, in der die Sicherheit und Wirkung von Latanoprost + Netarsudil in Bezug auf die Senkung des Augeninnendrucks im Vergleich zu Bimatoprost + Timolol bei 430 Teilnehmern mit erhöhtem Augeninnendruck beurteilt wurden. Die Teilnehmer wurden randomisiert einem geplanten Behandlungsschema mit fester Dosis von einmal täglich (QD) jeden Abend als ein Tropfen in jedes Auge verabreichtem Latanoprost + Netarsudil (218 Teilnehmer) oder von QD jeden Abend als ein Tropfen in jedes Auge verabreichtem Vergleichspräparat Bimatoprost + Timolol (212 Teilnehmer) zugewiesen. Das Behandlungsschema wurde nach einer Auswaschphase 180 Tage lang verabreicht.

Das primäre Wirksamkeitsergebnis war der Vergleich von Latanoprost + Netarsudil und Bimatoprost + Timolol bezüglich des mittleren IOP zu bestimmten Zeitpunkten in Woche 2, Woche 6 und in Monat 3. Die primäre Analyse wurde mit der ITT-Population und unter Verwendung der MCMC(Markov Chain Monte Carlo)-Methode zur Imputation durchgeführt. In dieser Analyse zeigte sich eine klinische Nicht-Unterlegenheit der „Latanoprost + Netarsudil"-Lösung für die Augen im Vergleich zu Bimatoprost + Timolol; die Verabreichung erfolgte in der ITT-Population QD und der obere Grenzwert der 95 %-KI lag im Bereich des Unterschieds (Latanoprost + Netarsudil – Bimatoprost + Timolol), wobei der Unterschied von

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



Latano-prost + Netarsudil vs. Netarsudil 95 %-KI	**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)**
Latano-prost + Netarsudil vs. Latanoprost 95 %-KI	**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).

Woche 2 bis Monat 3 an allen 9 Zeitpunkten bei ≤ 1,5 mmHg und an den meisten Zeitpunkten (6 von 9) bei ≤ 1,0 mmHg lag, was die Kriterien eines Erfolgs erfüllt. Die Schwelle für eine klinische Nicht-Unterlegenheit von Latanoprost + Netarsudil QD im Vergleich zu Bimatoprost + Timolol QD (Unterschied zwischen den Gruppen von ≤ 1,5 mmHg) wurde in Woche 2 bis Monat 3 unter Verwendung der MCMC-Methode in der PP-Population an 8 der 9 Zeitpunkte (08:00 Uhr, 10:00 Uhr und 16:00 Uhr) nachgewiesen. Insgesamt wurde die klinische Nicht-Unterlegenheit jedoch nicht erreicht, da der obere Grenzwert des 95 %-KI zum Zeitpunkt 08:00 Uhr in Woche 6 bei 1,55 lag. Im Allgemeinen kam es in der „Latanoprost + Netarsudil"-Gruppe und der „Bimatoprost + Timolol"-Gruppe zu einer vergleichbaren mittleren Senkung des IOP im Laufe des Tages von ungefähr 9,5 mmHg.

Die Gesamtrate der Studienbehandlungsabbrüche aufgrund eines behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisses (UE) lag bei 11,2 %. Mehr Teilnehmer in der Behandlungsgruppe, die Latanoprost + Netarsudil QD erhielten, brachen die Behandlung aufgrund eines behandlungsbedingten UE ab (20,2 %) als Teilnehmer in der Gruppe, die Bimatoprost + Timolol QD erhielten (1,9 %), und der Großteil der behandlungsbedingten UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten, betrafen die Augen. In keiner Behandlungsgruppe wurden schwerwiegende behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse berichtet und das Sicherheitsprofil stimmt weiterhin mit dem bekannten Profil von Latanoprost + Netarsudil und/oder Latanoprost oder Netarsudil allein überein.

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

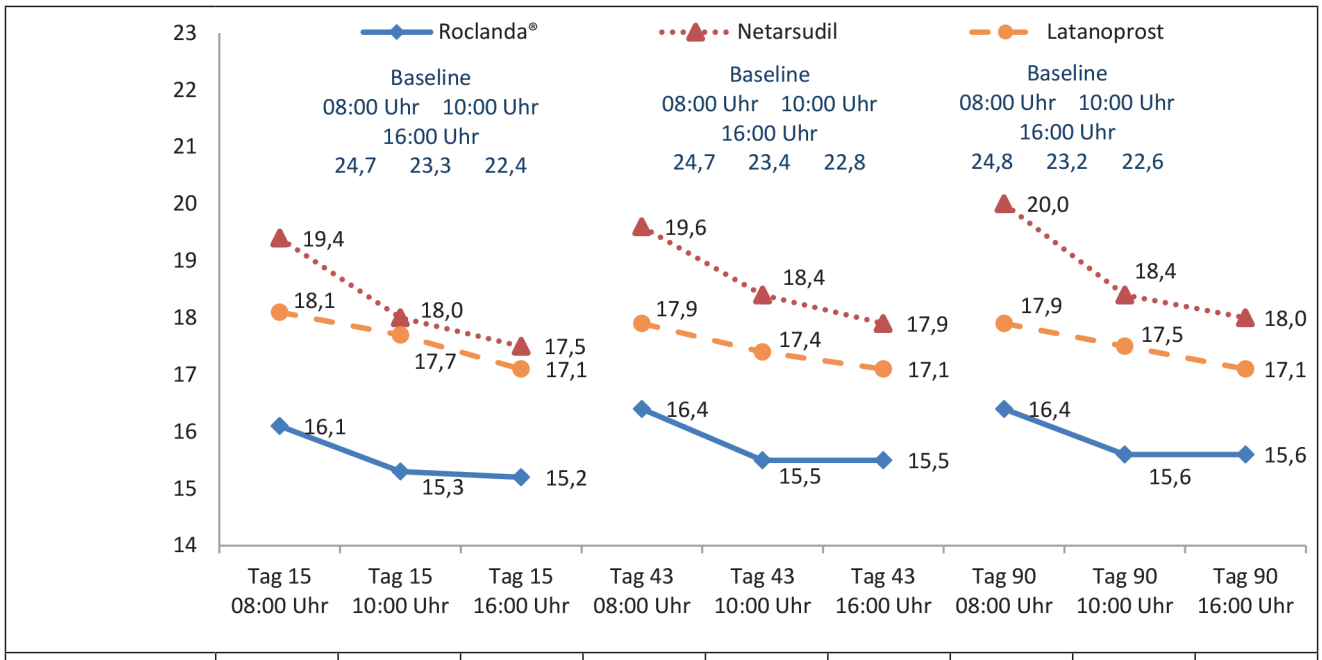
Die systemischen Expositionen gegenüber Netarsudil und seinem aktiven Metaboliten AR-13503 wurden bei 18 gesunden Probanden nach einmal täglicher topischer Anwendung von Netarsudil 200 Mikrogramm/ml am Auge (ein Tropfen auf beiden Seiten jeweils morgens) über einen Zeitraum von 8 Tagen untersucht. Nach 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 hydrolisiert. 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.

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



Latano-prost + Netarsudil vs. Netarsudil 95 %-KI	**3,4 (2,8; 3,9)**	**2,7 (2,2; 3,2)**	**2,2 (1,7; 2,8)**	**3,2 (2,6; 3,8)**	**2,9 (2,3; 3,4)**	**2,3 (1,8; 2,9)**	**3,6 (3,0; 4,2)**	**2,8 (2,3; 3,4)**	**2,4 (1,9; 2,9)**
Latano-prost + Netarsudil vs. Latanoprost 95 %-KI	**2,0 (1,5; 2,6)**	**2,4 (1,9; 2,9)**	**1,9 (1,3; 2,4)**	**1,5 (0,9; 2,1)**	**1,9 (1,3; 2,4)**	**1,6 (1,0; 2,1)**	**1,5 (0,9; 2,2)**	**2,0 (1,4; 2,5)**	**1,5 (1,0; 2,1)**

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).

Die Säure von Latanoprost wird im Auge praktisch nicht metabolisiert. Der Hauptmetabolismus findet in der Leber statt. Die Plasmahalbwertzeit 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 Studienergaben 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 Chromoso-

menaberrationen beobachtet. Ähnliche Wirkungen wurden mit Prostaglandin-F2α, 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 embryoletale 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 oder 3 Flaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finnland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
7. Januar 2021

10. STAND DER INFORMATION

04/2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt