

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bimatroprost Accord 0,1 mg/ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 0,1 mg bimatopropa.

Pomožna snov z znanim učinkom:

En mililiter raztopine vsebuje 0,2 mg benzalkonijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina

Bistra, brezbarvna raztopina, brez vidnih delcev.

Raztopina ima pH 6,8-7,8 in osmolalnost 270-310 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zniževanje zvišanega očesnega tlaka pri kroničnem glavkomu odprtega zakotja in okularni hipertenziji pri odraslih (v monoterapiji ali kot adjuvantna terapija z antagonistami adrenergičnih receptorjev beta).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen odmerek je ena kapljica v prizadeto oko (oči) enkrat dnevno, zvečer. Odmerjanje naj ne presega dajanja enkrat dnevno, kajti pogostejše vkapanje lahko zmanjša učinek zniževanja očesnega tlaka.

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost zdravila Bimatroprost Accord pri otrocih, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani.

Bolniki z okvaro jeter in ledvic:

Zdravila Bimatroprost Accord niso preučevali pri bolnikih z ledvično okvaro ali zmerno do hudo okvaro jeter in ga je zato pri takšnih bolnikih potrebno uporabljati previdno. Pri bolnikih z anamnezo blage bolezni jeter ali nenormalnih vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST) in/ali celokupnega bilirubina, bimatoprost 0,3 mg/ml kapljice za oko, raztopina v 24 mesecih ni imela neželenega učinka na delovanje jeter.

Način uporabe

Če uporabljate več različnih zdravil za oko za lokalno uporabo, jih je potrebno uporabiti v razmiku najmanj 5 minut.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Bimatroprost Accord je kontraindicirano pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli domnevno

neželeno reakcijo na benzalkonijev klorid, zaradi katere so prenehali jemati zdravilo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Oči

Pred začetkom zdravljenja je potrebno bolnika obvestiti o možni rasti trepalnic, temnenju kože veke in povečani pigmentaciji šarenice, saj so to spremembe, ki so jih opazili med zdravljenjem z bimatoprostom. Nekatere od teh sprememb so lahko trajne in lahko vodijo do razlik v videzu oči, če je zdravljeno le eno oko. Povečana pigmentacija šarenice je lahko trajna. Pigmentacija se spremeni zaradi povečane vsebnosti melanina v melancitih in ne zaradi povečanega števila melancitov. Dolgoročni učinki povečane pigmentacije šarenice niso znani. Spremembe barve šarenice ob uporabi bimatoprostu lahko ne zaznamo nekaj mesecev ali let. Rjava pigmentacija okoli zenice se v prizadetem očesu običajno koncentrično razširi proti periferiji šarenice, ki postane v celoti ali delno bolj rjav. Zdravljenje kot kaže ne vpliva na znamenja in pege šarenice. Po 12 mesecih je bila incidenca hiperpigmentacije šarenice z bimatoprostom 0,1 mg/ml, kapljicami za oko, raztopino, 0,5 %. Pri uporabi bimatoprostu 0,3 mg/ml, kapljic za oko, raztopine, je bila incidenca po 12 mesecih 1,5 % (glejte poglavje 4.8, preglednica 2) in se ni povečala v naslednjih 3 letih zdravljenja. Poročali so, da je pigmentacija periorbitalnega tkiva pri nekaterih bolnikih reverzibilna.

Občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) so poročali o cistoidnem makularnem edemu kot posledici zdravljenja z bimatoprostom 0,3 mg/ml, kapljicami za oko, raztopino. Zato je treba pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za makularne edeme (n.pr. bolniki z afakijo, bolniki s psevdofakijo s poškodovano posteriorno lečno kapsulo) zdravilo Bimatoprost Accord uporabljati previdno.

Pri uporabi bimatoprostu 0,3 mg/ml, kapljic za oko, raztopine, so redko spontano poročali o reaktivaciji predhodnih infiltratov roženice ali očesnih okužbah. Pri bolnikih s pomembnimi virusnimi okužbami očesa (npr. z virusom herpes simplex) ali uveitisom/iritisom v anamnezi je treba zdravilo Bimatoprost Accord uporabljati previdno.

Zdravila Bimatoprost Accord niso preizkušali pri bolnikih z očesnimi vnetji, neovaskularnim in z vnetjem pogojenim glavkomom zaprtega zakotja, kongenitalnim glavkomom ali glavkomom zoženega zakotja.

Koža

Na območjih, kjer je raztopina zdravila Bimatoprost Accord večkrat v stiku s površino kože, se lahko pojavi rast dlak. Zato je treba zdravilo Bimatoprost Accord uporabljati v skladu z navodili in preprečiti, da spolzi po licih ali drugih predelih kože.

Respiratorni sistem

Zdravila Bimatoprost Accord niso preizkušali pri bolnikih z oslabelem delovanjem respiratornega sistema. Čeprav je o bolnikih z anamnezo astme ali kronične obstruktivne pljučne bolezni na voljo malo podatkov, obstajajo poročila o poslabšanju astme, dispneje ali kronične obstruktivne pljučne bolezni in poročila o astmi po prihodu zdravila na trg. Pogostnost teh simptomov ni znana. Bolnike s kronično obstruktivno pljučno boleznijo, astmo ali oslabelem delovanjem respiratornega sistema je treba zaradi drugih bolezenskih stanj zdraviti previdno.

Kardiovaskularni sistem

Zdravila Bimatoprost Accord niso preučevali pri bolnikih z obliko srčne blokade težjo kot prve stopnje ali pri nekontroliranem kongestivnem srčnem popuščanju. Pri bimatoprostu 0,3 mg/ml kapljicah za oko, raztopini, obstaja omejeno število spontanih poročil o bradikardiji ali hipotenziji. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k počasnemu srčnemu utripu ali nizkemu krvnemu tlaku, je treba zdravilo Bimatoprost Accord uporabljati previdno.

Druge informacije

Pri študijah, pri katerih so sedelovali bolniki z glavkomom ali okularno hipertenzijo, ki so jemali bimatoprost 0,3 mg/ml, so poročali da, lahko večkratna izpostavljenost očesa več kot enemu odmerku bimatoprostu dnevno zmanjša učinek zniževanja očesnega tlaka (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki

bimatoprost uporabljajo z drugimi analogi prostaglandina, je treba spremljati spremembe očesnega tlaka.

Zdravilo Bimatoprost Accord 0,1 mg/ml vsebuje konzervans benzalkonijev klorid (200 ppm), ki se lahko absorbira v mehke kontaktne leče. Zaradi prisotnosti benzalkonijevega klorida lahko pride do draženja oči in obarvanja mehkih kontaktnih leč. Kontaktne leče je potrebno pred vkapanjem odstraniti. Ponovno jih lahko vstavimo 15 minut po vkapanju.

Za benzalkonijev klorid, ki se običajno uporablja v očesnih zdravilih kot konzervans, obstajajo poročila, da povzroča točkasto keratopatijo in/ali toksično ulcerozno keratopatijo. Ker zdravilo Bimatoprost Accord 0,1 mg/ml vsebuje 200 ppm benzalkonijevega klorida (štirikrat večja koncentracija kot v bimatoprostu 0,3 mg/ml, kapljicah za oko), ga je treba pri bolnikih s suhimi očmi, pri bolnikih pri katerih je morda roženica poškodovana, in pri bolnikih, ki jemljejo več različnih kapljic, ki vsebujejo benzalkonijev klorid, uporabljati previdno. Poleg tega je pri daljši uporabi pri teh bolnikih potreben dodaten nadzor.

V povezavi z uporabo vsebnikov z več odmerki lokalnih očesnih zdravil poročajo o nastanku bakterijskega keratitisa. Te vsebnike so nenamerno okužili bolniki, ki so v večini primerov imeli sočasne očesne bolezni. Pri bolnikih s poškodbo očesne epitelijske površine je nevarnost za pojav bakterijskega keratitisa večja.

Da se prepreči poškodba očesa in okužba raztopine, je bolnike potrebno opozoriti, da vrh kapalke ne sme priti v stik z očesom ali območjem okoli očesa.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli.

Ker je sistemska koncentracija bimatoprostna pri lokalni uporabi bimatoprostna, 0,3 mg/ml kapljic za oko, raztopine, na očeh izjemno nizka (manj kot 0,2 ng/ml), interakcij pri ljudeh ni pričakovati. Bimatoprost se biotransformira s katerimkoli od številnih encimov ali poti. Pri predkliničnih študijah ni bilo opaziti učinka na jetrne encime, ki metabolizirajo zdravila.

Pri kliničnih študijah so bimatoprost 0,3 mg/ml, kapljice za oko, raztopina uporabili sočasno s številnimi drugimi očesnimi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, brez dokazov o interakcijah.

Sočasna uporaba zdravila Bimatoprost Accord in drugih zdravil proti glavkomu, poleg lokalnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta med adjuvantno terapijo glavkoma, ni bila raziskana.

Pri bolnikih z glavkomom ali okularno hipertenzijo se lahko, pri uporabi z drugimi analogi prostaglandina, zmanjša učinek zniževanja očesnega tlaka analogov prostaglandina (npr. zdravila Bimatoprost Accord; glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi bimatoprostna pri nosečnicah. Študije na živalih so pri visokih maternotoksičnih odmerkih pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Če ni nujno potrebno, se zdravila Bimatoprost Accord med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se bimatoprost izloča v materino mleko pri človeku. Študije na živalih so pokazale, da se bimatoprost izloča v mleko. Treba se je odločiti, ali naj se prekine dojenje ali pa naj se prekine zdravljenje z zdravilom Bimatoprost Accord, pri tem pa je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Bimatoprost Accord za mater.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih bimatoprost na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Bimatoprost Accord ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Tako kot pri ostalih zdravljenjih oči, če se po vkapanju pojavi začasno zamegljen vid, morajo bolniki počakati z vožnjo ali upravljanjem s stroji, dokler se vid ne zbistri.

4.8 Neželeni učinki

V 12-mesečni klinični študiji 3. faze so se neželeni učinki pojavili pri približno 38 % bolnikov, ki so prejeli bimatoprost 0,1 mg/ml kapljice za oko, raztopina. Neželeni učinek, o katerem so poročali najpogosteje, je bila hiperemija veznice (večinoma komaj opazna do blaga in brez vnetja), ki se je pojavila pri 29 % bolnikov. V 12-mesečni študiji je zaradi neželenih dogodkov zdravilo prenehalo jemati približno 4 % bolnikov.

Med kliničnimi preskušnji z bimatoprostom 0,1 mg/ml kapljice za oko, raztopina, ali po prihodu zdravila na trg so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Večinoma so se pojavljali na očesu, bili so blagi in niso bili resni.

V preglednici 1 so zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) neželeni učinki razvrščeni po organskih sistemih. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	neznana	preobčutljivostna reakcija, vključno z znaki in simptomi očesne alergije in alergijskega dermatitisa.
Bolezni živčevja	občasni	glavobol
	neznana	omotica
Očesne bolezni	zelo pogosti	hiperemija veznice
	pogosti	točkasti keratitis, draženje očesa, očesni pruritus, rast trepalnic, bolečine v očeh, eritem veke, pruritus veke
	občasni	astenopija, zamegljen vid, konjunktivna motnja, konjunktivni edem, hiperpigmentacija šarenice, madaroza, edem vek
	neznana	pigmentacija vek, makularni edem, periorbitalne spremembe in spremembe očesnih vek vključno s poglobitvijo sulkusa očesne veke, suhe oči, neprijeten občutek v očesu, fotofobija
Žilne bolezni	neznana	hipertenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	neznana	astma, poslabšanje astme, poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni in dispneja
Bolezni prebavil	občasni	navzea
Bolezni kože in podkožja	pogosti	hiperpigmentacija kože, hipertrichoza
	občasni	suha koža, tvorba krast na robovih vek, pruritus
	neznana	spremembe barve kože (periokularna)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	draženje na mestu uporabe

V kliničnih študijah je bilo z bimatoprostom 0,3 mg/ml, zdravljenih prek 1800 bolnikov. S kombinacijo podatkov iz III. faze monoterapije in adjuvantne terapije z bimatoprostom 0,3 mg/ml, so bila najpogostejša poročila o neželenih učinkih, kot posledica zdravljenja:

- rast trepalnic pri do 45 % bolnikov v prvem letu, z upadom števila novih poročil na 7 % pri 2 letih in na 2 % pri 3 letih;
- hiperemija veznice (najpogosteje komaj opazna do blaga in domnevno nevnetnega izvora) pri do 44 % bolnikov v prvem letu, z upadom števila novih poročil na 13 % pri 2 letih in na 12 % pri 3 letih;
- okularni pruritus pri do 14 % bolnikov v prvem letu, z upadom števila novih poročil na 3 % pri 2 letih in na 0 % pri 3 letih. Manj kot 9 % bolnikov je prekinilo zdravljenje zaradi kateregakoli neželenega učinka v prvem letu, s 3 % porastom števila prekinitev zdravljenja bolnikov v 2. in 3. letu.

Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali v zvezi z bimatoprostom 0,3 mg/ml, so prikazani v preglednici 2. V preglednici so tudi neželeni učinki, ki so se pojavili pri obeh sestavah, vendar različno pogosto. Večinoma so se pojavljali na očesu, bili so blagi do zmerni in niso bili resni. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
	občasni	omotica
Očesne bolezni	zelo pogosti	očesni pruritus, rast trepalnic
	pogosti	erozija roženice, pekoče oči, alergijski konjunktivitis, blefaritis, slabšanje ostrine vida, astenopija, konjunktivni edem, občutek tujka v očesu, suhe oči, bolečine v očeh, fotofobija, solzenje, očesni izcedek, motnje vida/zamegljen vid, povečana pigmentacija šarenice, temnenje trepalnic
	občasni	retinalne krvavitve, uveitis, cistoidni makularni edem, iritis, blefarospazem, retrakcija vek, periorbitalni eritem
	neznana	neprijeten občutek v očesu
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija
Bolezni kože in podkožja	občasni	hirzutizem

	neznana	spremembe barve kože (periokularna)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občasni	astenija
Preiskave	pogosti	nenormalni testi jetrne funkcije

Neželeni učinki pri kapljicah za oko, ki vsebujejo fosfate:

Pri nekaterih bolnikih z znatnimi poškodbami roženice, ki so uporabljali kapljice za oko, ki vsebujejo fosfate, so v zelo redkih primerih poročali o primerih kalcifikacije roženice.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke; Sektor za farmakovigilanco; Nacionalni center za farmakovigilanco; Slovenčeva ulica 22; SI-1000 Ljubljana; Tel: +386 (0)8 2000 500; Faks: +386 (0)8 2000 510; e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si; spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja in ni verjetno, da bi se pojavili pri lokalni uporabi na očeh.

Če se pojavijo znaki prevelikega odmerjanja, naj bo zdravljenje simptomatsko in podporno. Če se bimatoprost pomotoma zaužije, je lahko koristna naslednja informacija: v dvotedenskih študijah, pri peroralnem zaužitju pri podganah in miših, odmerki v koncentraciji do 100 mg/kg/dan niso povzročili toksičnosti. Ta odmerek, izražen kot mg/m², je najmanj 210-krat višji kot nenamerno zaužiti odmerek ene platenke bimatoprost 0,1 mg/ml kapljice za oko, raztopina, pri otroku, ki tehta 10 kg.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni, analogi prostaglandina, Oznaka ATC: S01EE03.

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja, pri katerem bimatoprost znižuje povišan očesni tlak pri ljudeh, je s povečanjem iztekanja prekatne vodice skozi trabekularno omrežje in povečanje uveoskleralnega iztekanja. Zniževanje očesnega tlaka se začne približno 4 ure po prvem vkapanju. Največji učinek je dosežen v približno 8 do 12 urah in traja najmanj 24 ur.

Bimatoprost je močno delujoča učinkovina za zmanjšanje očesnega tlaka. Je sintetični prostamid, strukturno podoben prostaglandinu F_{2α} (PGF_{2α}), ki ne deluje preko kateregakoli znanega prostagladinskega receptorja. Bimatoprost selektivno posnema učinke pred kratkim odkritih biosintetiziranih učinkovin, imenovanih prostamidi. Struktura prostamidnega receptorja še ni bila raziskana.

Med 12-mesečno ključno študijo pri odraslih, ki so uporabljali bimatoprost 0,1 mg/ml kapljice za oko, se povprečne dnevne vrednosti očesnega tlaka, izmerjene ob katerem koli obisku v 12-mesečnem obdobju trajanja študije, niso razlikovale za več kot 1,1 mmHg skozi ves dan in nikoli niso bile večje kot 17,7 mmHg.

Zdravilo Bimatoprost Accord 0,1 mg/ml kapljice za oko, vsebuje benzalkonijev klorid v koncentraciji 200 ppm.

Omenjene izkušnje so na voljo pri bolnikih z glavkomom odprtega zakotja s psevdoeksfoliativnim in

pigmentnim glavkomom ter kroničnim glavkomom zaprtega zakotja s patentirano iridotomijo, ki uporabljajo bimatoprost.

Pri kliničnih preskušanjih niso opazili klinično pomembnih učinkov na srčni utrip in krvni tlak.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Bimatoprost Accord pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Bimatoprost *in vitro* dobro prodira v človeško roženico in beločnico. Po lokalni uporabi v očesu pri odraslih je sistemska absorpcija bimatoprostu zelo nizka in brez dolgotrajnega kopičenja. Po očesnem odmerku ene kapljice bimatoprostu v koncentraciji 0,3 mg/ml enkrat dnevno v obe očesi v dveh tednih, je koncentracija v krvi narasla v 10 minutah po odmerku in se zmanjšala pod spodnjo mejo zaznavnosti (0,025 ng/ml) v 1,5 uri po odmerku. Povprečne C_{max} in AUC_{0-24h} vrednosti so bile podobne na 7. dan, približno 0,08 ng/ml, in 14. dan, približno 0,09 ng•h/ml, kar kaže da je bila ravnotežna koncentracija bimatoprostu dosežena v prvem tednu lokalne uporabe v očesu.

Porazdelitev

Bimatoprost se slabo porazdeljuje v telesnih tkivih. Sistemski volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pri ljudeh je bil 0,67 l/kg. V človeški krvi se bimatoprost nahaja predvsem v plazmi. Plazemski proteini vežejo približno 88 % bimatoprostu.

Biotransformacija

Pri očesnem dajanju je bimatoprost po vstopu v sistemske cirkulacije glavna krožeča učinkovina v krvi. Po oksidaciji, N-deetiletaciji in glukuronidaciji se tvorijo različne oblike presnovkov.

Izločanje

Bimatoprost se izloča predvsem skozi ledvice. Do 67 % vnesenega intravenskega odmerka zdravim odraslim prostovoljcem je bilo izločeno z urinom, 25 % odmerka je bilo izločeno z blatom. Razpolovna doba izločanja, določena po intravenskem dajanju, je bila približno 45 minut. Popoln očistek krvi je dosežen v 1,5 l/h/kg.

Značilnosti pri starejših bolnikih

Po odmerjanju bimatoprostu 0,3 mg/ml, kapljic za oko, raztopine dvakrat dnevno je bila povprečna AUC_{0-24h} vrednost 0,0634 ng•h/ml bimatoprostu pri starejših (osebe stare 65 let ali starejše) in značilno višja kot pri zdravih mlajših odraslih, kjer dosega 0,0218 ng•h/ml. Vendar ti rezultati niso klinično pomembni, ker je sistemska izpostavljenost pri očesnem odmerjanju za obe starostni skupini bolnikov zelo nizka. Dolgotrajnega kopičenja bimatoprostu v krvi ni bilo. Varnostni profil je bil podoben pri starejših in mlajših bolnikih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V nekliničnih raziskavah so zabeležili učinke le pri izpostavljenosti, ki naj bi znatno presežala maksimalno izpostavljenost pri človeku, kar kaže, da je to za klinično uporabo manj pomembno.

Pri opicah, ki so eno leto enkrat dnevno prejemale v oko bimatoprost v koncentraciji $\geq 0,3$ mg/ml, so opazili povečanje pigmentacije šarenice in reverzibilni, z odmerkom pogojeni, periokularni učinek, za katerega je značilen trajni zgornji in/ali spodnji sulkus in širjenje palpebralne fisure. Povečanje pigmentacije šarenice je kot kaže povzročeno s povečano stimulacijo tvorbe melanina v melanocitih in ne zaradi povečanega števila melanocitov. Funkcionalnih ali mikroskopskih sprememb, povezanih s periokularnim učinkom, ni bilo opaziti. Mehanizem delovanja za periokularne spremembe ni znan.

Bimatoprost v številnih študijah *in vitro* in *in vivo* ni kazal mutagenega ali karcinogenega delovanja.

Bimatoprost v koncentracijah do 0,6 mg/kg/dan (vsaj 103-krat večja od predvidene izpostavljenosti pri

človeku) ni vplival na rodnost pri podganah. V razvojnih raziskavah na mišjih in podganjih embrijih/fetusih so zabeležili abortuse, vplivov na embrio-fetalni razvoj pri odmerkih, ki so 860- ali 1700-krat presejali priporočen odmerek pri ljudeh, niso opazili. Pri teh odmerkih je prišlo do najmanj 33- ali 97-krat večje sistemske izpostavljenosti kot pri priporočeni uporabi pri človeku. V peri-/postnatalnih študijah pri podganah je pri odmerkih $\geq 0,3$ mg/kg/dan (ustreza najmanj 41-kratni predvideni izpostavljenosti pri človeku), prišlo do toksičnosti pri materi, zaradi česar se je zmanjšal čas brejosti, prišlo do smrti fetusa in zmanjšane telesne mase skotenih mladičev. Obnašanje mladičev, vezano na njihove živčne in možganske funkcije, ni bilo moteno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzalkonijev klorid
natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat heptahidrat
citronska kislina monohidrat
koncentriran natrijev hidroksid ali klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

4 tedne po prvem odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bele plastenke iz polietilena nizke gostote (LDPE) z nastavkom iz naravnega LDPE in z belo zaporko iz polietilena visoke gostote (HDPE). Zaporka ima obroč, ki ščiti pred odprtjem. Vsaka plastenka ima volumen polnjenja 3 ml.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja: škatla, ki vsebuje 1, 3 ali 6 plastenk.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7, 02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Poljska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02116/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE / PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01.03.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 5. 2019