

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bimaprez 0,1 mg/ml øyedråper, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ml av oppløsningen inneholder 0,1 mg bimatoprost.

Én dråpe av oppløsningen inneholder 2,6 mikrogram bimatoprost.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Én ml oppløsning inneholder 0,2 mg benzalkoniumklorid.

Én ml oppløsning inneholder 0,95 mg fosfater.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning.

Klar, fargeløs vandig oppløsning.

pH: Mellom 6,8 og 7,8.

Osmolalitet: Mellom 260 og 330 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Reduksjon av forhøyet intraokulært trykk ved kronisk åpenvinklet glaukom og okulær hypertensjon hos voksne (som monoterapi eller som tilleggsbehandling til betablokkere).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen er én dråpe i det/de berørte øyet/øynene én gang daglig, administrert om kvelden. Dosen bør ikke overstige én gang daglig, da hyppigere administrering kan redusere den intraokulære trykksenkende effekten.

Pediatrisk populasjon:

Sikkerhet og effekt av bimatoprost 0,1 mg/ml øyedråper, oppløsning hos barn i alderen 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon:

Bimaprez er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon og skal derfor brukes med forsiktighet hos slike pasienter. Hos pasienter med mild leversykdom eller unormal alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og/eller bilirubin ved baseline, hadde bimatoprost 0,3 mg/ml øyedråper, oppløsning ingen negativ effekt på leverfunksjonen over 24 måneder.

Administrasjonsmåte

Til okulær bruk.

Dersom mer enn ett topikalt oftalmisk legemiddel brukes, bør hvert av dem administreres med minst 5 minutters mellomrom.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene oppført i pkt. 6.1.

Dette legemidlet er kontraindisert hos pasienter som tidligere har hatt en mistenkt bivirkning av benzalkoniumklorid som har ført til seponering.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Okulær

Før behandlingen påbegynnes, bør pasientene informeres om muligheten for vekst av øyevipper, mørkfarging av øyelokkshuden og økt irispigmentering, siden disse har blitt observert under behandling med Bimaprez. Noen av disse endringene kan være permanente og kan lede til forskjeller i utseendet mellom øynene når bare ett øye behandles. Økt irispigmentering vil sannsynligvis være permanent. Pigmenterings endringen skyldes økt melanininnhold i melanocytene snarere enn en økning i antall melanocytter. Langtidseffektene av økt irispigmentering er ikke kjent. Fargeforandringer i regnbuehinnen som ses ved oftalmisk administrering av bimatoprost, er kanskje ikke merkbare før etter flere måneder eller år. Typisk sprer den brune pigmenteringen rundt pupillen seg konsentrisk mot periferien av iris, og hele iris eller delene blir mer brunaktig. Verken føflekker (naevi) eller fregner av iris synes å bli påvirket av behandlingen. På 12 måneder var forekomsten av irishyperpigmentering med Bimaprez 0,5 %. På 12 måneder var insidensen med bimatoprost 0,3 mg/ml øyedråper, oppløsning 1,5 % (se pkt. 4.8 tabell 2) og økte ikke etter 3 års behandling. Periorbital vevspigmentering er rapportert å være reversibel hos noen pasienter.

Cystoid makulaødem har blitt uvanlig rapportert ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$) etter behandling med bimatoprost 0,3 mg/ml øyedråper, oppløsning. Derfor bør Bimaprez brukes med forsiktighet hos pasienter med kjente risikofaktorer for makulaødem (f.eks. afakiske pasienter, pseudofakiske pasienter med rift i bakre linsekapsel).

Det har vært sjeldne spontane rapporter om reaktivering av tidligere hornhinneinfiltrater eller okulære infeksjoner med bimatoprost 0,3 mg/ml øyedråper, oppløsning. Bimaprez bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt betydelige okulære virusinfeksjoner (f.eks. herpes simplex) eller uveitt/iritis.

Bimaprez er ikke undersøkt hos pasienter med inflammatoriske okulære tilstander, neovaskulær, inflammatorisk, vinkelblokk glaukom, medfødt glaukom eller trangvinklet glaukom.

Hud

Det er potensiell risiko for at det kan oppstå hårvekst på områder der Bimaprez-oppløsningen gjentatte ganger kommer i kontakt med hudoverflaten. Det er viktig å påføre Bimaprez som instruert og unngå at det renner på kinnet eller andre hudområder.

Respiratoriske

Bimaprez er ikke undersøkt hos pasienter med kompromittert åndedrettsfunksjon. Det er begrenset informasjon tilgjengelig om pasienter med en historie med astma eller KOLS, det har vært rapportert forverring av astma, dyspné og KOLS, samt rapporter om astma, i erfaring etter markedsføring.

Hyppigheten av disse symptomene er ikke kjent. Pasienter med KOLS, astma eller kompromittert respirasjonsfunksjon på grunn av andre tilstander bør behandles med forsiktighet.

Kardiovaskulær

Bimaprez er ikke undersøkt hos pasienter med hjerteblokk av alvorligere grad enn første grad eller ukontrollert kongestiv hjertesvikt. Det har vært et begrenset antall spontane rapporter om bradykardi eller hypotensjon med bimatoprost 0,3 mg/ml øyedråper, oppløsning. Bimaprez bør brukes med forsiktighet hos pasienter som er disponert for lav hjerterefrekvens eller lavt blodtrykk.

Annen informasjon

I studier av bimatoprost 0,3 mg/ml hos pasienter med glaukom eller okulær hypertensjon er det vist at hyppigere eksponering av øyet for mer enn én dose bimatoprost daglig kan redusere den IOP (intraokulære trykk)-senkende effekten (se pkt. 4.5). Pasienter som bruker Bimaprez sammen med andre prostaglandinanaloger, bør overvåkes for endringer i det intraokulære trykket.

Der har vært rapporter om bakteriell keratitt forbundet med bruk av flerdosebeholdere med topikale oftalmiske produkter. Disse beholderne var utilsiktet blitt kontaminert av pasienter som, i de fleste tilfeller hadde en samtidig okulær sykdom. Pasienter med avbrudd i okulær epitelooverflate har større risiko av utvikling bakteriell keratitt.

Pasientene bør instrueres om å unngå å tillate spissen av beholder å komme i kontakt med øyet eller omkringliggende strukturer, for å unngå øyeskade og forurensning av oppløsningen.

Hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid

Dette legemidlet inneholder 0,2 mg benzalkoniumklorid i hver ml oppløsning. Benzalkoniumklorid er rapportert å forårsake øyeirritasjon, symptomer på tørre øyne og kan påvirke tårefilmen og hornhinnen. Benzalkoniumklorid skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med tørre øyne og pasienter der det er risiko for sykdom på hornhinnen. Pasienter bør følges opp regelmessig ved langvarig bruk.

Benzalkoniumklorid kan absorberes av myke kontaktlinser og kan endre fargen på kontaktlinsene. Kontaktlinser bør fjernes før bruk av dette legemidlet, men kan settes inn igjen etter 15 minutter.

Fosfater

Dette legemidlet inneholder 0,95 mg fosfater i hver ml oppløsning. Det er rapportert tilfeller med forkalkninger på hornhinnen i forbindelse med bruk av øyedråper som inneholder fosfat. Hos noen pasienter har dette forårsaket betydelige skader på hornhinnen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Det forventes ikke interaksjoner hos mennesker, ettersom de systemiske konsentrasjonene av bimatoprost er særdeles lave (mindre enn 0,2 ng/ml) etter okulær bruk av oppløsning med bimatoprost 0,3 mg/ml øyedråper (flerdoseformulering). Bimatoprost omdannes i kroppen via en rekke mulige enzymer og baner, og i prekliniske studier er det ikke observert noen virkning på leverenzymer som metaboliserer legemidler.

I kliniske studier ble bimatoprost 0,3 mg/ml, øyedråper, oppløsning brukt samtidig med en rekke forskjellige oftalmisk beta-blokkerende midler uten tegn på interaksjoner.

Samtidig bruk av Bimaprez og andre antiglaukom midler enn topikale betablokkere er ikke evaluert under tilleggsbehandling av glaukom terapi.

Det er en mulighet for at den IOP-senkende effekten av prostaglandinanaloger (f.eks. Bimaprez) kan bli redusert hos pasienter med glaukom eller okulær hypertensjon når den brukes sammen med andre prostaglandinanaloger (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av bimatoprost hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye maternotoksiske doser (se pkt. 5.3).

Bimaprez skal ikke brukes under graviditet med mindre det er klart nødvendig.

Amming

Det er ukjent om bimatoprost blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av bimatoprost i morsmelk. Det må tas en beslutning om man skal avbryte ammingen eller avbryte behandlingen med Bimaprez, med hensyn til fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for kvinnen.

Fertilitet

Det finnes ingen data om effekter av bimatoprost på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bimaprez har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Som ved enhver type okulærbehandling, bør pasienten, dersom han eller hun får forbigående tåkesyn ved instillering, vente med å kjøre bil eller bruke maskiner til synet har klarnet.

4.8 Bivirkninger

I en 12-måneders klinisk fase III-studie fikk ca. 38 % av pasientene som ble behandlet med Bimaprez, bivirkninger. Den hyppigst rapporterte bivirkningen var konjunktival hyperemi (for det meste sporadiske til milde og av ikke-inflammatorisk karakter) som forekom hos 29 % av pasientene. Omtrent 4 % av pasientene avbrøt behandling på grunn av enhver uønskede hendelser i 12-månedersstudien.

Følgende bivirkninger ble rapportert under kliniske studier med Bimaprez, eller etter markedsføring. De fleste var okulære, milde og ingen var alvorlige.

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) Bivirkninger presenteres i henhold til systemorganklasse i tabell 1. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert i rekkefølge etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1.

<u>Organklasser</u>	<u>Frekvens</u>	<u>Bivirkning</u>
Nevrologiske sykdommer	mindre vanlige	hodepine
	ikke kjent	svimmelhet

<i>Øyesykdommer</i>	svært vanlige	konjunktival hyperemi, periorbitopati av prostaglandinanaloger
	vanlige	punktformet keratitt, øyeirritasjon øyepruritus, vekst av øyevipper, øyesmerter, erytem i øyelokket, kløe i øyelokket
	mindre vanlige	astenopi, tåkesyn, konjunktival lidelse, konjunktival ødem, hyperpigmentering av iris, madarose, øyelokksødem
	ikke kjent	blefaralpigmentering, makulaødem, tørre øyne, øyeutflod, øyeødem, følelse av fremmedlegeme i øynene, økt tåreflod, ubehag i øynene, fotofobi
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	ikke kjent	astma, astmaforverring, KOLS-forverring og dyspné
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	mindre vanlige	kvalme
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	vanlige	huden hyperpigmentering, hypertrikose
	mindre vanlige	tørr hud, skorpedannelse på øyelokkskanten, pruritus
	ikke kjent	misfarging av huden (periokulært)
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	vanlige	irritasjon på instillasjonsstedet
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	ikke kjent	overfølsomhetsreaksjon inkludert tegn og symptomer på øyeallergi og allergisk dermatitt
<i>Karsykdommer</i>	ikke kjent	hypertensjon

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Periorbitopati med prostaglandinanaloger (PAP)

Prostaglandinanaloger, inkludert Bimaprez, kan indusere periorbitale lipodystrofiske forandringer som kan føre til fordypning av øyelokkets sulcus, ptose, enoftalmus, tilbaketrekning av øyelokk, involusjon av dermatochalasis og inferior skleral show. Forandringene er vanligvis milde, kan inntreffe så tidlig som én måned etter oppstart av behandling med Bimaprez, og kan føre til nedsatt synsfelt selv om pasienten ikke gjenkjenner dem. PAP er også assosiert med periokulær hyperpigmentering eller misfarging av huden og hypertrikose. Alle endringene har vist seg å være helt eller delvis reversible ved seponering eller bytte til alternative behandlinger.

Hyperpigmentering av iris

Økt irispigmentering er sannsynligvis permanent. Pigmentforandringen skyldes økt melanininnhold i melanocyttene snarere enn en økning i antall melanocytter. Langtidseffekten av økt irispigmentering er ikke kjent. Fargeforandringer i regnbuehinnen som ses ved oftalmisk administrering av

bimatoprost, er kanskje ikke merkbare før etter flere måneder eller år. Vanligvis sprer den brune pigmenteringen rundt pupillen seg konsentrisk mot irisperiferien, og hele eller deler av iris blir mer brunaktig. Verken føflekker eller fregner i iris ser ut til å påvirkes av behandlingen. Etter 12 måneder var forekomsten av irishyperpigmentering med Bimaprez 0,5 %. Etter 12 måneder var forekomsten med bimatoprost 0,3 mg/ml øyedråper, oppløsning 1,5 % (se pkt. 4.8, tabell 2) og økte ikke etter 3 års behandling.

I kliniske studier er over 1800 pasienter behandlet med bimatoprost 0,3 mg/ml. Kombinasjon av data fra fase III-studier av monoterapi og tilleggsterapi med bimatoprost 0,3 mg/ml, viser at de hyppigst rapporterte reaksjonene forbundet med behandlingen var:

- vekst av øyevipper hos opptil 45 % det første året, med forekomsten av nye rapporter som reduseres til 7 % etter 2 år og 2 % etter 3 år.
- konjunktival hyperemi (for det meste sporadiske til milde og antatt å være av ikke-inflammatorisk art) hos opptil 44 % det første året, med forekomst av nye rapporter som reduseres til 13 % etter 2 år og 12 % etter 3 år.
- Kløe i øyet hos opptil 14 % av pasientene det første året, med forekomsten av nye rapporter som reduseres til 3 % etter 2 år og 0 % etter 3 år. Mindre enn 9 % avbrøt behandlingen som følge av bivirkninger det første året mens forekomsten av ytterligere pasienter som avbrøt var 3 % etter både 2 og 3 år.

Ytterligere bivirkninger rapportert med bimatoprost 0,3 mg/ml er presentert i tabell 2. Tabellen inkluderer også de som bivirkningene som oppstod for begge formuleringene, men på en ulik frekvens. De fleste var okulære, milde til moderate, og ingen var alvorlige: Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert i rekkefølge etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2.

<u>Organklassesystem</u>	<u>Hyppighet</u>	<u>Bivirkning</u>
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	vanlige	hodepine
	mindre vanlige	svimmelhet
<i>Øyesykdommer</i>	svært vanlige	okulær pruritus, vekst av øyevipper
	vanlige	hornhinneerosjon, svie i øyet, allergisk konjunktivitt, blefaritt, forverring av synsskarphet, astenopi, konjunktivalødem, følelse av fremmedlegeme, tørrhet i okulæret, øyesmerter, fotofobi, riving, øyeutflod, synsforstyrrelser/uskarpt syn, økt irispigmentering, øyevipper mørkfarging
	mindre vanlige	netthinneblødning, uveitt, cystoid makulaødem, iritis, blefarospasme, tilbaketrekning av øyelokk, periorbital erytem
<i>Karsykdommer</i>	vanlige	hypertensjon
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	mindre vanlige	hirsutisme
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	mindre vanlige	asteni
<i>Undersøkelser</i>	vanlige	unormal leverfunksjonstest

Bivirkninger rapportert i fosfatholdige øyedråper:

Tilfeller av hornhinneforkalkning er rapportert i svært sjeldne tilfeller i forbindelse med bruk av fosfatholdige øyedråper hos noen pasienter med betydelig skadet hornhinner.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering er rapportert, og det er usannsynlig at det vil forekomme etter okulær administrering.

Hvis overdose oppstår, skal behandlingen være symptomatisk og støttende. Hvis Bimaprez svelges ved et uhell, kan følgende informasjon være nyttig: I to ukers orale rotte- og musestudier ga doser på opptil 100 mg/kg/dag ingen toksisitet. Denne dosen uttrykt som mg/ml er minst 210 ganger høyere enn den utilsiktede dosen av én flaske bimatoprost 0,1 mg/ml øyedråper, oppløsning, til et barn på 10 kg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Øyemidler, prostaglandinanaloger, ATC-kode: S01EE03.

Virkningsmekanisme

Bimatoprost reduserer det intraokulære trykket hos mennesker ved å øke avløpet av kammervann gjennom trabekelverket og bedre uveoskleralt avløp. Den trykksenkende virkningen inntreffer ca. 4 timer etter dosering, og maksimal effekt oppnås etter ca. 8-12 timer. Virkningen vedvarer i minst 24 timer.

Bimatoprost er et potent okulært trykksenkende middel. Det er et syntetisk prostamid, strukturelt beslektet med prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}), som ikke virker via noen kjente prostaglandinreseptorer. Bimatoprost imiterer selektivt effektene til naturlig forekommende substanser, såkalte prostamider, som nylig er oppdaget. Prostamidreseptoren er imidlertid ikke blitt strukturelt identifisert enda.

Klinisk effekt

I en 12-måneders pivotalstudie hos voksne med bimatoprost 0,1 mg/ml øyedråper, var den gjennomsnittlige daglige IOP-verdien målt ved ethvert besøk i løpet av den 12-måneders studieperioden ikke forskjellig med mer enn 1,1 mmHg i løpet av dagen og var aldri høyere enn 17,7 mmHg.

Bimaprez inneholder BAK i en konsentrasjon på 200 ppm.

Begrenset erfaring er tilgjengelig med bruk av bimatoprost hos pasienter med åpenvinkelglaukom med pseudoeksfoliativt og pigmentært glaukom og kronisk vinkel-lukkingsglaukom med åpen iridotomi.

Ingen klinisk relevante effekter på hjertefrekvens og blodtrykk er observert i kliniske stier.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av bimatoprost hos barn i alderen 0 til under 18 år er ikke fastslått.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Bimatoprost penetrerer hornhinnen og sklera hos mennesker godt *in vitro*. Etter okulær administrering hos voksne er den systemiske eksponeringen av bimatoprost svært lav, uten akkumulering over tid. Etter okulær administrering av én dråpe 0,3 mg/ml bimatoprost én gang daglig i begge øyne i to uker, nådde blodkonsentrasjonen en topp innen 10 minutter etter dosering og avvist til under nedre deteksjonsgrense (0,025 ng/ml) innen 1,5 timer etter dosering. Gjennomsnittsverdiene C_{max} og $AUC_{0-24 \text{ timer}}$ var like på dag 7 og 14, henholdsvis ca. 0,08 ng/ml og 0,09 ng•hr/ml, noe som indikerer at en stabil bimatoprostkonsentrasjon ble nådd i løpet av den første uken med okulær dosering.

Distribusjon

Bimatoprost er moderat distribuert i kroppsvevet, og det systemiske distribusjonsvolumet hos mennesker ved steady-state var 0,67 l/kg. I humant blod forekommer bimatoprost hovedsakelig i plasma. Bimatoprost har en plasmaproteinbindingsgrad på ca. 88 %.

Biotransformasjon

Etter okulær administrering er det hovedsakelig umetabolisert bimatoprost som når blodsirkulasjonen. Bimatoprost blir så metabolisert ved oksidering, N-deetylering og glukuronidering, slik at det dannes en rekke forskjellige metabolitter.

Eliminasjon

Bimatoprost elimineres primært ved renal utskillelse, opptil 67 % av en intravenøs dose administrert til friske voksne frivillige ble utskilt i urinen, 25 % av dosen ble utskilt via feces. Halveringstiden for eliminering, bestemt etter intravenøs administrering, var ca. 45 minutter; total blodclearance var 1,5 l/time/kg.

Egenskaper hos eldre pasienter

Ved dosering av bimatoprost 0,3 mg/ml øyedråper, oppløsning to ganger daglig, var gjennomsnittlig $AUC_{0-24 \text{ timer}}$ hos eldre (65 år eller eldre) på 0,0634 ng•time/ml bimatoprost, dvs. betydelig høyere enn hos friske unge voksne med 0,0218 ng•time/ml. Men dette funnet er ikke klinisk relevant, ettersom den systemiske eksponeringen etter okulær bruk var svært lav både hos eldre og yngre individer. Det forekom ingen akkumulering av bimatoprost i blodet over tid, og sikkerhetsprofilen var tilnærmet lik hos eldre og yngre pasienter

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Aper som hadde fått okulær bimatoprost ved konsentrasjoner på $\geq 0,3$ mg/ml daglig i ett år hadde økt pigmentering av iris og reversible, doserelaterte periokulære utslag karakterisert ved fremtredende øvre og/eller nedre sulcus samt større øyespalte. Den økte pigmenteringen av iris ser ut til å være forårsaket av økt stimulering av melaninproduksjonen i melanocytene og ikke ved en økning i antall

melanocytter. Det er ikke observert funksjonelle eller mikroskopiske forandringer relatert til de periokulære utslagene, og virkningsmekanismen bak de periokulære forandringene er ikke kjent.

Ifølge en rekke studier *in vitro* og *in vivo* har bimatoprost ikke mutagent eller karsinogent potensiale.

Bimatoprost førte ikke til nedsatt fertilitet hos rotter ved doser på inntil 0,6 mg/kg/dag (minst 103 ganger høyere enn det som er beregnet på mennesker). Ved studier av embryo-/fosterutvikling ble det sett abort, men ingen skadelig virkning på fosteret hos mus og rotter ved doser som var minst 860 ganger eller 1700 ganger høyere enn dosen hos mennesker. Disse dosene resulterte i systemisk eksponering som var minst 33 ganger eller 97 ganger høyere enn det som er beregnet for mennesker. Ved peri-/postnatale studier på rotter, resulterte toksisiteten hos moren i kortere drektighetslengde, fosterdød og nedsatt kroppsvekt hos ungene ved doser på $\geq 0,3$ mg/kg/dag (minst 41 ganger høyere enn det som er beregnet på mennesker). Atferdsmessige forandringer hos avkommet ble ikke observert

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid
Dinatriumhydrogenfosfat-heptahydrat (E 339)
Sitronsyremonohydrat (E 330)
Natriumklorid
Saltsyre (E 507) (for pH-justering)
Natriumhydroksid (E 524) (for pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter første åpning av flasken: Skal brukes innen 4 uker.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

For oppbevaringsbetingelser etter første åpning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyetylenflaske med LDPE-spiss og sikkerhetsforseglet skruhet i polypropylen
Hver flaske har et fyllvolum på 3 ml.

Følgende pakke størrelser er tilgjengelige: Esker som inneholder 1 eller 3 flasker med 3 ml oppløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Blumont Ofta Trading Limited
33 Old Railway Road
Birkirkara, BKR 1617
Malta

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr. 23-15798

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. juni 2025

10. OPPDATERINGSDATO

23.06.2025