

 15. november 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bimatoprost "Pharmathen", øjendråber, opløsning 0,1 mg/ml**

**0. D.SP.NR.**

29690

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bimatoprost "Pharmathen"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml opløsning indeholder 0,1 mg bimatoprost.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

1 ml opløsning indeholder 0,2 mg benzalkoniumchlorid.

1 ml opløsning indeholder 0,95 mg phosphat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning

Klar, farveløs opløsning, fri for synlige partikler.

pH: 6,8-7,8.

Osmolalitet: 290 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Reduktion af forhøjet intraokulært tryk (IOP) ved kronisk åbenvinklet glaukom og okulær hypertension hos voksne (som monoterapi eller som supplerende behandling til beta-blokkere).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Den anbefalede dosis er 1 dråbe i det/de afficerede øje/øjne 1 gang daglig, inddryppet om aftenen. Dosis må ikke gives mere end 1 gang daglig, da hyppigere inddrypning kan mindske den tryknedsættende effekt i øjet.

Pædiatrisk population

Bimatoprosts sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-18 år er endnu ikke klarlagt

Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion

Bimatoprost "Pharmathen" har ikke været undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller med moderat til svært nedsat leverfunktion. Behandling af disse patienter bør derfor foregå med forsigtighed.

Bimatoprost øjendråber, opløsning 0,3 mg/ml havde ingen uønsket effekt på leverfunktionen efter 24 måneder hos patienter med tidligere let nedsat leverfunktion eller unormal alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og/eller bilirubin ved *baseline*.

**Administration**

Hvis flere topikale øjenlægemidler anvendes, bør administration af hver enkelt ske med mindst 5 minutters mellemrum.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Bimatoprost "Pharmathen", øjendråber, opløsning 0,1 mg/ml er kontraindiceret hos patienter, der tidligere har seponeret en behandling på grund af en formodet uønsket reaktion på benzalkoniumchlorid.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Okulær

Før behandlingen påbegyndes, skal patienten oplyses om muligheden for prostaglandinanalog periorbitopati (PAP) og øget irispigmentering, eftersom dette har været observeret ved behandling med Bimatoprost "Pharmathen". Nogle af disse ændringer kan være permanente og kan føre til nedsat synsfelt og forskelle i øjnenes udseende, når kun det ene øje behandles (se pkt. 4.8).

Sjældne tilfælde (≥1/1.000 til <1/100) af cystoidt makulaødem er rapporteret under behandling med bimatroprost 0,3 mg/ml øjendråber. Bimatoprost "Pharmathen" bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med risikofaktorer for makulaødem (f.eks. afakiske patienter, pseudoafakiske patienter med iturevet bagerste linsekapsel).

Der har været sjældne spontane rapporter om reaktivering af tidligere cornealinfiltrat eller øjeninfektioner med bimatoprost øjendråber, opløsning 0,3 mg/ml. Bimatoprost "Pharmathen" bør anvendes med forsigtighed hos patienter med signifikante okulære virusinfektioner (f.eks. herpes simplex) eller uveitis/iritis i anamnesen.

Bimatoprost "Pharmathen" har ikke været undersøgt hos patienter med inflammatoriske øjenlidelser, neovaskulær, inflammatorisk, lukketvinklet glaukom, kongenit eller snævervinklet glaukom.

Hud

Der er risiko for hårvækst på områder, hvor Bimatoprost "Pharmathen" øjendråber gentagne gange kommer i kontakt med huden. Det er derfor vigtigt at applicere Bimatoprost "Pharmathen" som anvist og undgå, at det løber ned på kinden eller andre hudområder.

Luftveje

Bimatoprost "Pharmathen" har ikke været undersøgt hos patienter med nedsat respirationsfunktion. Mens de foreliggende oplysninger om patienter med astma eller KOL i anamnesen er begrænsede, er der efter markedsføringen indberettet forværring af astma, dyspnø og KOL samt indberettet astma. Frekvensen af disse symptomer kendes ikke. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med KOL, astma eller forringet respirationsfunktion som følge af andre tilstande.

Hjerte-karsystem

Bimatoprost "Pharmathen" har ikke været undersøgt hos patienter med hjerteblok mere alvorlig end første grad eller ukontrolleret hjerteinsufficiens. Der har været et begrænset antal spontane rapporter om bradykardi eller hypotension ved brug af bimatoprost øjendråber, opløsning 0,3 mg/ml. Bimatoprost "Pharmathen" bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der er prædisponerede for langsom hjerterytme eller lavt blodtryk.

Andre oplysninger

I studier af bimatoprost 0,3 mg/ml hos patienter med glaukom eller okulær hypertension er det vist, at eksponering af øjet for mere end én dosis bimatoprost daglig kan nedsætte den IOP-sænkende effekt (se pkt. 4.5). Patienter, der bruger Bimatoprost "Pharmathen" sammen med andre prostaglandinanaloger, skal monitoreres for ændringer i intraokulært tryk.

Bimatoprost "Pharmathen", øjendråber, opløsning 0,1 mg/ml indeholder konserveringsmidlet benzalkoniumchlorid, som kan absorberes af bløde kontaktlinser og misfarve bløde kontaktlinser. Kontaktlinser bør tages ud før inddrypning og kan isættes igen 15 minutter efter applikation.

Benzalkoniumchlorid, som ofte anvendes som konserveringsmiddel i øjenpræparater, er blevet rapporteret at forårsage punktformet keratopati og/eller toksisk ulcerøs keropati.

Benzalkoniumchlorid er blevet rapporteret at forårsage øjenirritation, symptomer på tørre øjne og kan påvirke tårefilmen og corneas overflade.

Skal bruges med forsigtighed til patienter med tørre øjne til patienter, hvor cornea er kompromitteret og til patienter, der bruger flere øjendråber, der indeholder benzalkoniumchlorid.

Patienter skal monitoreres ved langvarig brug.

Der har været rapporter om bakteriel keratitis i forbindelse med brug af flerdosisbeholdere med øjenprodukter til lokal anvendelse. Disse beholdere var utilsigtet blevet kontamineret af patienter, der i de fleste tilfælde havde en anden øjensygdom. Patienter med defekt i øjets epiteloverflade har større risiko for at udvikle bakteriel keratitis.

Patienten skal instrueres i at undgå at lade flaskens spids komme i kontakt med øjet eller øjenomgivelser for at undgå øjenskade og kontaminering af øjendråberne.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

Ingen interaktion forventes hos mennesker, da systemiske koncentrationer af bimatoprost er ekstremt lave (under 0,2 ng/ml) efter okulær dosering med bimatoprost øjendråber, opløsning 0,3 mg/ml. Bimatoprost biotransformeres af flere enzymer og ad flere baner, og ingen virkninger på hepatiske lægemiddelmetaboliserende enzymer er observeret i førkliniske forsøg.

I kliniske undersøgelser blev bimatoprost øjendråber, opløsning 0,3 mg/ml anvendt samtidig med et antal forskellige oftalmiske beta-blokerende øjenmidler uden tegn på interaktioner.

Samtidig anvendelse af bimatoprost og andre glaukommidler end topiske beta-blokkere er ikke evalueret under supplerende glaukombehandling.

Der er en risiko for, at den IOP-sænkende effekt af prostaglandinanaloger (f.eks. Bimatoprost "Pharmathen") nedsættes hos patienter med glaukom eller okulær hypertension, hvis de bruges sammen med andre prostaglandinanaloger (se pkt. 4.4).

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger ingen data om bimatoprosts virkning på fertiliteten hos mennesker.

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af bimatoprost hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved høje toksiske doser hos mater se pkt. 5.3).

Bimatoprost "Pharmathen" bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Det vides ikke, om bimatoprost udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist udskillelse af bimatoprost i mælk. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Bimatoprost "Pharmathen" seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Bimatoprost "Pharmathen" påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at køre bil og betjene maskiner. Ligesom med enhver øjenbehandling skal patienten, hvis synet bliver sløret efter administration, vente med at køre bil og betjene maskiner, til synet er klart igen.

**4.8 Bivirkninger**

I et 12 måneders fase III klinisk forsøg oplevede ca. 38 % af de patienter, der blev behandlet med Bimatoprost "Pharmathen", øjendråber, opløsning 0,1 mg/ml, bivirkninger. Den bivirkning, der hyppigst blev indberettet, var konjunktival hyperæmi (for det meste en antydning eller en mild form, som anses for ikke- inflammatorisk) hos 29 % af patienterne. Ca. 4 % af patienterne afbrød behandlingen på grund af bivirkninger i 12 måneders-studiet.

Følgende bivirkninger blev indberettet i kliniske forsøg med Bimatoprost "Pharmathen", øjendråber, opløsning 0,1 mg/ml eller i perioden efter markedsføring. De fleste var okulære, lette og ingen var alvorlige.

Bivirkninger præsenteres efter hyppighed: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) og efter systemorganklasse i tabel 1. Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 1**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| *Immunsystemet* | ikke kendt | overfølsomhedsreaktion, inklusive tegn og symptomer på øjenallergi og allergisk dermatitis |
| *Nervesystemet* | ikke almindelig | hovedpine |
| ikke kendt | svimmelhed |
| *Øjne* | meget almindelig | konjunktival hyperæmi, prostaglandinanalog periorbitopati |
| almindelig | punktformig keratitis, øjenirritation, okulær pruritus, vækst af øjenvipper, øjensmerter, øjenlågserytem, øjenlågspruritus |
| ikke almindelig | astenopi, sløret syn, konjunktivitis, konjunktivalt ødem, hyperpigmentering af iris, tab af øjenvipper, øjenlågsødem |
| ikke kendt | øjenlågspigmentering, makulaødem, tørre øjne, øjensekret, øjenødem, fornemmelse af fremmedlegeme i øjnene, øget lakrimation, ubehag i øjnene, fotofobi |
| *Vaskulære sygdomme* | ikke kendt | hypertension |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | ikke kendt | astma, forværring af astma, forværring af KOL og dyspnø |
| *Mave-tarm-kanalen* | ikke almindelig | kvalme |
| *Hud og subkutane væv* | almindelig | hyperpigmentering af hud, hypertrikose |
| ikke almindelig | tør hud, skorpedannelse på kanterne af øjenlågene, pruritus |
| Ikke kendt | misfarvning af huden (periokulær) |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | almindelig | irritation på administrationsstedet |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Prostaglandinanalog periorbitopati (PAP)

Prostaglandinanaloger inklusive Bimatoprost "Pharmathen" kan inducere periorbitale lipodystrofiske forandringer, som kan føre til fordybning af øjenlågets sulcus, ptose, enoftalmi, øjenlågsretraktion, involution af dermatochalase og synlig inferior sclera. Forandringerne er typisk milde og kan opstå så tidligt som en måned efter påbegyndelse af behandling med Bimatoprost "Pharmathen" og kan medføre nedsat synsfelt, også uden at patienten lægger mærke til det. PAP er også forbundet med periokulær hudhyper­pigmentering eller misfarvning og hypertrikose. Alle forandringer er blevet set at være delvist eller fuldt reversible efter seponering eller skift til alternative behandlinger.

Irishyperpigmentering

Den øgede irispigmentering er sandsynligvis permanent. Ændringen i pigmentering skyldes øget melaninindhold i melanocytterne snarere end en stigning i antallet af melanocytter. Virkningerne af øget irispigmentering på langt sigt kendes ikke. De farveændringer i iris, der ses ved administration af bimatoprost i øjet, vil muligvis først blive synlige efter adskillige måneder til år. Typisk breder den brune pigmentering omkring pupillen sig koncentrisk mod periferien af iris, og hele iris eller dele deraf bliver mere brunlig. Hverken naevi eller fregner i iris synes at blive påvirket af behandlingen. Efter 12 måneder var incidensen af irishyperpigmentering med bimatoprost 0,1 mg/ml øjendråber 0,5 %. Efter 12 måneder var incidensen med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber 1,5 % (se pkt. 4.8 tabel 2), og den steg ikke ved behandling i 3 år.

I kliniske forsøg er over 1800 patienter blevet behandlet med Bimatoprost "Pharmathen" 0,3 mg/ml. Ved at kombinere data fra fase III monoterapi og supplerende Bimatoprost "Pharmathen" 0,3 mg/ml behandling var de hyppigst indberettede bivirkninger:

• vækst af øjenvipper hos op til 45 % i løbet af det første år, hvorefter incidensen af nye indberetninger faldt til 7 % efter 2 år og 2 % efter 3 år

• konjunktival hyperæmi (for det meste en antydning eller en mild form, som anses for ikke- inflammatorisk) hos op til 44 % i løbet af det første år, hvorefter incidensen af nye indberetninger faldt til 13 % efter 2 år og 12 % efter 3 år

• okulær pruritus hos op til 14 % af patienterne i løbet af det første år, hvorefter incidensen af nye indberetninger faldt til 3 % efter 2 år og 0 % efter 3 år. Mindre end 9 % af patienterne ophørte med brugen af øjenmidlet på grund af en bivirkning i løbet af det første år, hvorefter incidensen af yderligere patienter, der ophørte med behandlingen, faldt til 3 % efter såvel 2 som 3 år.

Yderligere bivirkninger, der blev indberettet med Bimatoprost "Pharmathen" 0,3 mg/ml, vises i tabel 2. Tabellen inkluderer også de bivirkninger, der forekom ved begge styrker, men med forskellig hyppighed. De fleste var okulære, lette til moderate, og ingen var alvorlige: Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 2**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| *Nervesystemet* | almindelig | hovedpine |
| ikke almindelig | svimmelhed |
| *Øjne* | meget almindelig | okulær pruritus, vækst af øjenvipper |
| almindelig | corneaerosion, brænden i øjet, allergisk konjunktivitis, blepharitis, dårligere skarpsyn, astenopi, konjunktivalt ødem, fornemmelse af fremmedlegeme i øjet, tørre øjne, øjensmerter, fotofobi, tåreflåd, øjenudflåd, visuelle forstyrrelser/sløret syn, øget irispigmentering, mørke øjenvipper |
| ikke almindelig | nethindeblødning, uveitis, cystoidt makulaødem, iritis, blefarospasme, øjenlågsretraktion, periorbitalt erytem |
| *Vaskulære sygdomme* | almindelig | hypertension |
| *Hud og subkutane væv* | ikke almindelig | hirsutisme |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | ikke almindelig | asteni |
| *Undersøgelser* | almindelig | abnorme leverfunktionsprøver |

Bivirkninger indberettet for phosphatholdige øjendråber

Hornhindeforkalkning i forbindelse med brug af øjendråber, som indeholder phosphat, er i meget sjældne tilfælde rapporteret hos patienter med signifikant beskadigede hornhinder.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering, og det er usandsynligt, at der vil opstå

overdosering efter okulær anvendelse.

I tilfælde af overdosering skal behandlingen være symptomatisk og støttende. Såfremt Bimatoprost "Pharmathen" ved et uheld indtages, kan følgende informationer være nyttige: I 2-ugers perorale rotte- og museforsøg fremkaldte doser på op til 100 mg/kg/dag ikke nogen toksicitet. Denne dosis er mg/m2 er mindst 210 gange højere end den ved et uheld indtagne dosis af 1 flaske Bimatoprost "Pharmathen", øjendråber, opløsning 0,1 mg/ml hos et barn, der vejer 10 kg.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: S 01 EE 03. Øjenmidler, prostaglandinanaloger.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Den virkningsmekanisme, hvorved bimatoprost nedsætter det intraokulære tryk hos mennesker er ved at øge kammervandsafløbet gennem trabekelværket og øge det uveosclerale afløb. Nedsættelsen af det intraokulære tryk indtræder ca. 4 timer efter første administration, og maksimal virkning opnås efter ca. 8-12 timer. Virkningsvarigheden opretholdes i mindst 24 timer.

Bimatoprost er et middel med potent okulær hypotensiv aktivitet. Det er et syntetisk prostamid, som i strukturen ligner prostaglandin F2α (PGF2α) og som ikke virker gennem nogen kendte prostaglandinreceptorer. Bimatoprost efterligner selektivt virkningen af nyopdagede biosyntetiske substanser, som kaldes prostamider. Prostamidreceptorens struktur er imidlertid endnu ikke bestemt.

Under et 12 måneders hovedforsøg med Bimatoprost "Pharmathen", øjendråber, opløsning 0,1 mg/ml hos voksne var forskellen på den gennemsnitlige daglige IOP, der blev opmålt ved noget besøg i 12 måneders perioden, ikke større end 1,1 mmHg i løbet af dagen og aldrig større end 17,7 mmHg.

Bimatoprost "Pharmathen", øjendråber, opløsning 0,1 mg/ml indeholder benzalkoniumchlorid i en koncentration på 200 ppm (0,2 mg/ml).

Der er begrænsede erfaringer med anvendelse af Bimatoprost "Pharmathen" hos patienter med åbenvinklet glaukom med pseudoexfoliativ og pigment glaukom og kronisk vinkel-lukket glaukom med åben iridotomi.

Ingen klinisk relevante virkninger på hjertefrekvens og blodtryk er observeret i kliniske forsøg.

Pædiatrisk population

Bimatoprost "Pharmathen"s sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til under 18 år er ikke klarlagt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Bimatoprost gennemtrænger human cornea og sclera godt *in vitro*. Efter okulær administration hos voksne er den systemiske eksponering for bimatoprost meget lav med ingen akkumulering over tiden. Efter 1 daglig okulær administration af 1 dråbe 0,3 mg/ml bimatoprost i begge øjne i 2 uger toppede blodkoncentrationer inden for 10 minutter efter dosering og faldt til under den laveste påviselige grænse (0,025 ng/ml) inden for 1,5 time efter dosering. Cmax og AUC0-24t middelværdier var nogenlunde de samme på dag 7 og 14 med hhv. ca. 0,08 ng/ml og 0,09 ng•t/ml, hvilket angiver, at en stabil bimatoprost­koncentration blev opnået i løbet af den første uge af okulær dosering.

Distribution

Bimatoprost distribueres moderat i legemsvæv, og den systemiske distributionsvolumen hos mennesker ved stabil tilstand var 0,67 l/kg. I humant blod findes bimatoprost hovedsagelig i plasma.

Plasmaproteinbindingen af bimatoprost er ca. 88 %.

Biotransformation

Bimatoprost den vigtigste cirkulerende art i blodet, ved den systemiske cirkulation efter okulær dosering. Bimatoprost gennemgår oxydering, N-deethylering og glucuronisering for at danne en række forskellige metabolitter.

Elimination

Bimatoprost elimineres primært ved udskillelse via nyrerne, op til 67 % af en intravenøs dosis administreret til raske frivillige forsøgspersoner blev udskilt i urinen, 25 % af dosen blev udskilt via fæces. Elimineringshalveringstiden, bestemt efter intravenøs administration, var ca. 45 minutter, den totale blod-clearance var 1,5 l/t/kg.

Egenskaber hos ældre patienter

Efter 1 dosis 2 gange om dagen med bimatoprost øjendråber, opløsning 0,3 mg/ml var den gennemsnitlige AUC0-24t-værdi på 0,0634 ng•t/ml bimatoprost hos ældre (forsøgspersoner over 65 år) signifikant højere end værdien på 0,0218 ng•t/ml hos unge raske voksne. Dette resultat er dog ikke klinisk relevant, da systemisk eksponering hos både ældre og unge forsøgspersoner er meget lav ved okulær dosering. Der var ingen akkumulering af bimatoprost i blodet over tiden, og sikkerhedsprofilen var nogenlunde den samme hos ældre og unge patienter.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I de prækliniske forsøg blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe relevans ved klinisk brug.

Hos aber, som fik okulært bimatoprost i koncentrationer på ≥0,3 mg/ml daglig i 1 år, sås en stigning i irispigmentering og reversibel dosisafhængig periokulær virkning, som var karakteriseret ved prominent øvre og/eller nedre sulcus og udvidelse af øjenspalten. Tilsyneladende skyldes stigningen i irispigmentering øget stimulation af melaninproduktion i melanocytter og ikke en stigning i melanocyttallet. Der er ikke observeret funktionsmæssige eller mikroskopiske ændringer med relation til de periokulære virkninger, og virkningsmekanismen bag de periokulære forandringer kendes ikke.

I en række *in vitro-* og *in vivo-*forsøg udviste bimatoprost hverken mutagen eller karcinogen aktivitet. Bimatoprost nedsatte ikke fertiliteten hos rotter, der fik doser op til 0,6 mg/kg/døgn (mindst 103 gange den tilsigtede humane eksponering). I embryo/føtale udviklingsundersøgelser hos mus og rotter blev der ved doser, der var hhv. mindst 860 og 1700 gange højere end de humane doser, observeret aborter, men ingen påvirkning af udviklingen. Disse doser medførte systemisk eksponering, som var henholdsvis mindst 33 og 97 gange højere end den tilsigtede humane eksponering. I peri- og postnatale forsøg med rotter bevirkede toksicitet hos moderdyret nedsat drægtighedsperiode, fosterdød

og nedsat legemsvægt hos ungerne ved doser på ≥0,3 mg/kg/døgn (mindst 41 gange den tilsigtede humane eksponering). Ungernes nerveadfærdsfunktion blev ikke påvirket.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Benzalkoniumchlorid

Natriumchlorid

Dinatriumphosphatheptahydrat

Citronsyremonohydrat

Saltsyre eller natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

Efter første åbning: 4 uger.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Hvid, ugennemsigtig, lavdensitet polyethylen flaske, der indeholder 3 ml øjendråber, opløsning og er forseglet med en hvid, uigennemsigtig LDPE-spids og en hvid HDPE/LDPE-hætte med forsegling.

Pakningsstørrelser: 1×3 ml og 3×3 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion Street

15 351 Pallini Attikis

Grækenland

**Repræsentant**

Pharmathen S.A.

44 Kifissias Avenue

15 125 Attiki

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

55644

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. september 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

15. november 2022