

 16. januar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bimatoprost "Stada", øjendråber, opløsning i enkeltdosisbeholder**

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

29061

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bimatoprost "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml opløsning indeholder 0,3 mg bimatoprost.

Hver dråbe indeholder cirka 8,4 mikrogram bimatoprost.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

1 ml opløsning indeholder 0,96 mikrogram phosphater.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning i enkeltdosisbeholder

Klar og farveløs opløsning.

**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 administration**

Dosering

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

Kun til engangsbrug. Én beholder er tilstrækkelig til at behandle begge øjne. Eventuel ubrugt opløsning skal kasseres umiddelbart efter brug.

***Specielle populationer***

Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion

Bimatoprost 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 0,3 mg/ml øjendråber (flerdosisformulering), 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*.

***Pædiatrisk population***

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

Administration

Hvis flere topikale øjenlægemidler anvendes, bør inddrypning 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.

**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. 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).

Cystoid makulaødem er rapporteret ved behandling med bimatroprost 0,3 mg/ml (flerdosisformulering) med frekvensen ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100). Bimatoprost 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 0,3 mg/ml (flerdosisformulering). Bimatoprost bør anvendes med forsigtighed hos patienter med signifikante okulære virusinfektioner (f.eks. herpes simplex) eller uveitis/iritis i anamnesen.

Bimatoprost 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 øjendråber gentagne gange kommer i kontakt med huden. Det er derfor vigtigt at applicere bimatoprost som anvist og undgå, at det løber ned på kinden eller andre hudområder.

Luftveje

Bimatoprost 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 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 0,3 mg/ml (flerdosisformulering).

Bimatoprost bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der er prædisponerede for langsomt hjerteslag 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 dagligt kan nedsætte den IOP-sænkende effekt. Patienter, der bruger bimatoprost sammen med andre prostaglandinanaloger, skal monitoreres for ændringer i intraokulært tryk.

Kontaktlinser

Bimatoprost er ikke undersøgt hos patienter, som bruger kontaktlinser.

Kontaktlinser bør tages ud før inddrypning og kan isættes igen 15 minutter efter applikation.

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

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Ingen interaktioner forventes hos mennesker, da systemiske koncentrationer af bimatoprost er ekstremt lave (under 0,2 ng/ml) efter okulær dosering med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, opløsning (flerdosisformulering). Bimatoprost biotransformeres af flere enzymer og ad flere baner, og ingen virkninger på hepatisk lægemiddel metaboliseringsenzymer er observeret i non-kliniske studier.

I kliniske studier blev bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosisformulering) 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) nedsættes hos patienter med glaukom eller okulær hypertension, hvis de bruges sammen med andre prostaglandinanaloger (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Bimatoprost påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj 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 3-måneders klinisk studie oplevede ca. 29 % af de patienter, som blev behandlet med bimatoprost 0,3 mg/ml enkeltdosisformulering, bivirkninger. De hyppigst indberettede bivirkninger var konjunktival hyperæmi (for det meste som en antydning eller i en mild form og ikke inflammatorisk), som forekom hos 24 % af patienterne, og øjenkløe, som forekom hos 4 % af patienterne. Cirka 0,7 % af patienterne i gruppen, som blev behandlet med bimatoprost 0,3 mg/ml i enkeltdosisformulering, afbrød behandlingen på grund af en bivirkning i løbet af 3-måneders-studiet.

Følgende bivirkninger blev indberettet i kliniske studier med bimatoprost 0,3 mg/ml enkeltdosisformulering eller i perioden efter markedsføring. De fleste var okulære, lette, og ingen var alvorlige:

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** | Keratitis punctata, øjenirritation**,****fornemmelse af fremmedlegeme i øjet,****tørre øjne,****øjensmerter,****øjenkløe,****vækst af øjenvipper,****øjenlågserytem.** |
| **Ikke almindelig** | **Astenopi,****Konjunktivalt ødem,****fotofobi,****øget tåresektretion,****hyperpigmentering af iris****sløret syn,****øjenlågskløe,****øjenlågsødem.** |
| **Ikke kendt** | **Øjenflåd,****ubehag i øjnene.** |
| Vaskulære sygdomme | **Ikke kendt** | **Hypertension** |
| Luftveje, thorax og mediastinum | **Ikke kendt** | **Astma,****forværring af astma,****forværring af KOL og dyspnø.** |
| Hud og subkutane væv | **Almindelig** | **Hudhyperpigmentering (periokulær)** |
| **Ikke almindelig** | **Unormal hårvækst.** |
| **Ikke kendt** | **Misfarvning af huden (periokulær)** |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Prostaglandinanalog periorbitopati (PAP)*

Prostaglandinanaloger inklusive bimatoprost kan inducere periorbitale lipodystrofiske forandringer, som kan føre til fordybning i 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 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 studier er over 1.800 patienter blevet behandlet med bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosisformulering). Ved at kombinere data fra fase III-monoterapi og tillægsbehandling med bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosisformulering) 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 % i løbet af det andet år og til 2 % i løbet af det tredje år
		- konjunktival hyperæmi (for det meste som en antydning eller i en mild form og anset for ikke- inflammatorisk) hos op til 44 % i løbet af det første år, hvorefter incidensen af nye indberetninger faldt til 13 % i løbet af det andet år og 12 % i løbet af det tredje år
		- øjenkløe hos op til 14 % af patienterne i løbet af det første år, hvorefter incidensen af nye indberetninger faldt til 3 % i løbet af det andet år og 0 % i løbet af det tredje år.

Færre end 9 % af patienterne seponerede behandlingen på grund af en bivirkning i løbet af det første år, og incidensen af yderligere patienter, der ophørte med behandlingen, var 3 % i løbet af både 2. og

3. år.

Tabel 2 viser bivirkninger observeret i et 12-måneders klinisk studie med bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosisformulering), men indberettet med større hyppighed end med bimatoprost 0,3 mg/ml (enkeltdosisformulering). De fleste var okulære, lette til moderate, og ingen var alvorlige.

**Tabel 2**

| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| --- | --- | --- |
| **Nervesystemet** | **Almindelig** | **Hovedpine.** |
| **Øjne** | **Meget Almindelig** | **Øjenkløe,****Vækst af øjenvipper.** |
| **Almindelig** | **Astenopi,****konjunktivalt ødem,****fotofobi,****tåreflåd,****øget irispigmentering,****sløret syn.** |
| **Hud og subkutane væv** | **Almindelig** | **Øjenlågskløe.** |

Ud over de bivirkninger, der ses med bimatoprost 0,3 mg/ml enkeltdosisformulering, viser tabel 3 yderligere bivirkninger, som er set med bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosisformulering). De fleste var okulære, lette til moderate, og ingen var alvorlige.

**Tabel 3**

| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| --- | --- | --- |
| **Nervesystemet** | **Ikke almindelig** | **Svimmelhed.** |
| **Øjne** | **Almindelig** | **Corneaerosion,****brænden i øjet,****allergisk konjuktivitis,****blefaritis,****dårligere synsskarphed,****øjenflåd,****synsforstyrrelse,****mørke øjenvipper.** |
| **Ikke almindelig** | **Nethindeblødning,****uveitis,****cystoidt makulaødem,****iritis,****blefarospasme,****øjenlågsretraktion.** |
| **Vaskulære sygdomme** | **Almindelig** | **Hypertension.** |
| **Mave-tarm-kanalen** | **Ikke almindelig** | **Kvalme.** |
| **Hud og subkutane væv** | **Ikke kendt** | **Periorbitalt erytem.** |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | **Ikke almindelig** | **Asteni.** |
| **Undersøgelser** | **Almindelig** | **Abnorme leverfunktionsprøver.** |

Bivirkninger indberettet for phosphatholdige øjendråber:

Tilfælde af hornhindeforkalkning er blevet rapporteret meget sjældent i forbindelse med anvendelsen af phosphatholdige øjendråber hos nogle 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der foreligger ingen oplysninger om overdosering hos mennesker, og det er usandsynligt, at der vil opstå overdosering efter okulær anvendelse.

I tilfælde af overdosering skal behandlingen være symptomatisk og støttende. Såfremt Bimatoprost "Stada" ved et uheld indtages, kan følgende informationer være nyttige: I

kortvarige rotte- og musestudier fremkaldte orale doser (sonde) af bimatoprost på op til 100 mg/kg/dag ingen toksicitet. Denne dosis er mindst 22 gange højere end den dosis, et barn på 10 kg opnår ved at indtage indholdet af en hel pakning med Bimatoprost "Stada" 0,3 mg/ml (30 x 0,4 ml enkeltdosisbeholdere svarende til 12 ml).

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Øjenmidler, prostaglandinanaloger, ATC-kode: S01EE03

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.

Klinisk virkning

Et 12-ugers klinisk studie (dobbeltblindet, randomiseret, parallelgruppe) sammenlignede virkning og sikkerhed af bimatoprost 0,3 mg/ml enkeltdosisformulering med bimatoprost 0,3 mg/ml flerdosisformulering. Bimatoprost 0,3 mg/ml enkeltdosisformulering var non-inferiort i forhold til bimatoprost 0,3 mg/ml flerdosisformulering for sænkning af det intraokulære tryk i det dårligste øje i forhold til *baseline* hos patienter med glaukom eller okulær hypertension. Bimatoprost 0,3 mg/ml enkeltdosisformulering var også ækvivalent med bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosisformulering) til at sænke det gennemsnitlige intraokulære tryk ved hver opfølgning i uge 2, 6 og 12.

Under 12 måneders monoterapi med bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosisformulering) hos voksne, hvor der sammenlignedes med timolol, varierede middelændringen i intraokulært tryk (IOT) fra *baseline* om morgenen (08.00) med -7,9 til -8,8 mmHg. Ved ingen af besøgene varierede det gennemsnitlige diurnale IOT målt i løbet af studieperiodens 12 måneder med over 1,3 mmHg i løbet af en dag, og værdien oversteg aldrig 18,0 mmHg.

I et 6-måneders klinisk studie med bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosisformulering) til sammenligning med latanoprost observeredes et statistisk større fald i middelværdien for IOT om morgenen (fra -7,6 til -8,2 mmHg for bimatoprost *versus* -6,0 til -7,2 mmHg for latanoprost) ved samtlige besøg gennem hele studiet.

Konjunktival hyperæmi, vækst af øjenvipper og okulær pruritus forekom signifikant hyppigere med bimatoprost end med latanoprost, men forekomsten af patienter, der udgik på grund af utilsigtede hændelser, var lav, og forskellen var ikke statistisk signifikant.

Sammenlignet med monoterapi med beta-blokker sænkede behandling med beta-blokker suppleret med bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosisformulering) middelværdien for intraokulært tryk om morgenen (08.00) med -6,5 til -8,1 mmHg.

Der er begrænsede erfaringer 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 studier.

Pædiatrisk population

Bimatoprosts sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er endnu 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 administration af 1 dråbe bimatoprost 0,3 mg/ml dagligt 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.

Fordeling

Bimatoprost fordeles moderat i legemsvæv, og det systemiske fordelingsvolumen 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 er 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 voksne studiepersoner 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 administration af bimatoprost 0,3 mg/ml 2 gange dagligt var den gennemsnitlige AUC0-24t-værdi på 0,0634 ng⋅t/ml bimatoprost hos ældre (studiepersoner som er 65 år eller ældre) 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 studiepersoner 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 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I de non-kliniske studier blev der kun iagttaget virkninger efter doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i væsentlig grad. 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 blev 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-*studier 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 udviklingsstudier 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 studier 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**

Natriumchlorid

Dinatriumphosphatheptahydrat

Citronsyremonohydrat

Saltsyre eller natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektion

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Før åbning af posen: 2 år

Enkeltdosisbeholderne bør anvendes inden 7 dage efter åbning af posen.

Enkeltdosisbeholderne skal anvendes umiddelbart efter åbning og eventuelt overskydende lægemiddel skal kasseres.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale pakning og i posen for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Enkeltdosisflasker af lavdensitetspolyethylen med præformet PET / Aluminium /PE pose indeholdende 5 enkeltdosisbeholdere.

Hver enkeltdosisbeholder indeholder 0,4 ml.

Følgende pakningstørrelser er tilgængelige:

30 × 0,4 ml (6 poser med 5 enkeltdosisbeholdere)

90 × 0,4 ml (18 poser med 5 enkeltdosisbeholdere)

100 × 0,4 ml (20 poser med 5 enkeltdosisbeholdere)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62136

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. oktober 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-