

 17. januar 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Eyopto, øjendråber, opløsning**

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

 29406

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Eyopto

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml Eyopto 2,5 mg/ml opløsning indeholder 3.417 mg timololmaleat svarende til 2,5 mg timolol.

1 ml Eyopto 5 mg/ml opløsning indeholder 6.834 mg timololmaleat svarende til 5 mg timolol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml Eyopto 2,5 mg/ml opløsning, indeholder 12,72 mg phosphat.

Hver ml Eyopto 5 mg/ml opløsning, indeholder 11,78 mg phosphat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Øjendråber, opløsning

 Klare, farveløse øjendråber.

 pH værdi: 6,7-7,5

 Osmolalitet: 270-330 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Eyopto øjendråber, opløsning er et beta-receptor blokerende middel, som anvendes lokalt til reduktion af forhøjet intraokulært tryk ved forskellige lidelser.
Eyopto øjendråber er indiceret hos voksne patienter med okulær hypertension; voksne patienter med kronisk åbenvinklet glaukom herunder afakiske patienter; nogle voksne patienter med sekundær glaukom.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

 Voksne:

 *Dosering:*

 Anbefalet behandling er 1 dråbe 2,5 mg/ml opløsning i det afficerede øje en til to gange daglig (morgen og aften).

Ved nasolakrimal okklusion eller lukning af øjenlågene i 2 minutter reduceres den systemiske absorption. Dette kan medføre et fald i forekomsten af systemiske bivirkninger og forøget lokal aktivitet.

Hvis det kliniske respons ikke er tilfredsstillende, kan dosis ændres til 1 dråbe af 5 mg/ml opløsning i hvert afficeret øje, en til to gange daglig (morgen og aften).

Om nødvendigt, kan Eyopto anvendes sammen med andre midler til at reducere intraokulært tryk. Brug af to topikale beta-adrenerge blokkere kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).

Intraokulært tryk bør revurderes ca. fire uger efter behandlingsstart, fordi respons på Eyopto kan tage et par uger til at stabilisere sig.

Forudsat at det intraokulære tryk opretholdes på et tilfredsstillende niveau, kan mange patienter derefter blive behandlet med Eyopto én gang daglig.

*Skift fra anden behandling:*

Hvis en anden topikal beta-blokker anvendes, bør denne behandling seponeres efter en hel dags behandling, og behandling med Eyopto påbegyndes den følgende dag med en dråbe 2,5 mg/ml Eyopto i hvert afficeret øje en eller to gange om dagen (morgen og aften). Dosis kan øges til en dråbe 5 mg/ml opløsning i hvert afficeret øje én eller to gange om dagen (morgen og aften), såfremt det kliniske respons er utilstrækkelig.

Når en patient skiftes fra behandling med et andet antiglaukommiddel end en topikal beta-blokker, skal behandlingen med dette fortsætte én dag og der skal yderligere dryppes med en dråbe 2,5 mg/ml Eyopto i de(t) afficerede øje (øjne) én eller to gange daglig (morgen og aften) den pågældende dag. Den følgende dag seponeres det tidligere anvendte præparat og der fortsættes med Eyopto. Hvis en højere dosis Eyopto er påkrævet, kan dosis øges til en dråbe Eyopto opløsning 5 mg/ml i hvert afficeret øje én eller to gange daglig (morgen og aften).

Eyopto øjendråber, opløsning er en steril opløsning uden konserveringsmiddel.

 Patienterne skal instrueres i at vaske hænder før brug og undgå, at spidsen af flasken kommer i kontakt med øjet eller øjenomgivelserne, da dette kan forårsage øjenskader. Patienter bør også instrueres i, at øjendråber, hvis de håndteres forkert, kan blive forurenet af almindelige bakterier kendt for at forårsage øjeninfektioner. Brug af kontaminerede opløsninger kan resultere i alvorlige skader på øjet og efterfølgende synstab.

*Pædiatrisk population*

På grund af begrænsede data kan timolol kun anbefales til anvendelse hos patienter med primært kongenit glaukom og primært juvenilt glaukom i en overgangsperiode, mens der træffes beslutning om den kirurgiske behandling eller i tilfælde af en mislykket operation, mens andre muligheder overvejes.

Dosering

Ved overvejelse af medicinsk behandling med timolol til pædiatriske patienter skal lægen omhyggeligt overveje fordele og risici. Før timolol anvendes, skal der optages en grundig anamnese med henblik på at afgøre, om der findes systemiske abnormiteter.

Der kan ikke gives nogen specifik doseringsanbefaling, da der kun foreligger begrænsede kliniske data (se også pkt. 5.1).

Hvis fordelen skønnes at opveje risikoen, anbefales det at anvende den laveste tilgængelige koncentration af det aktive lægemiddel, én gang daglig. Hvis det intraokulære tryk ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt, skal en omhyggelig optitrering til maksimalt to dråber af 5 mg/ml timolol øjendråber, opløsning i hvert berørt øje overvejes. Hvis lægemidlet anvendes to gange daglig, skal der helst være et interval på 12 timer mellem doseringerne.

Endvidere skal patienterne, især nyfødte, observeres omhyggeligt i klinikken efter den første dosis i en til to timer og skal monitoreres nøje for okulære og systemiske bivirkninger, indtil der opereres.

Administration

For at begrænse potentielle bivirkninger må der kun gives én dråbe ad gangen på hvert doseringstidspunkt.

Systemisk absorption af topikalt administrerede beta-blokkere kan reduceres ved nasolakrimal okklusion eller lukning af øjnene længst muligt (f.eks. i 3-5 minutter) efter inddrypning af dråberne (se også pkt. 4.4 og 5.2).

*Behandlingsvarighed:*

Til midlertidig behandling hos den pædiatriske population.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive indholdsstof eller et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1). Som med alle præparater, der indeholder beta-receptor-blokerende midler, er Eyopto kontraindiceret hos patienter med:

* + Reaktiv luftvejssygdom herunder astma bronchiale eller astma bronchiale i anamnesen, svær kronisk obstruktiv lungesygdom
	+ Sinusbradykardi, syg sinussyndrom, sino-artrialt blok, atrioventrikulært (AV) blok af anden eller tredje grad, der ikke kontrolleres med pacemaker
	+ Åbenlyst hjertesvigt, kardiogent shock

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ligesom for andre lokalt administrerede oftalmologiske lægemidler kan timolol absorberes systemisk. På grund af det beta-adrenerge indholdsstof, timolol, kan der forekomme de samme typer af kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger, som ses ved systemiske beta-blokkere. Incidensen af systemiske bivirkninger efter topikal oftalmologisk administration er lavere end ved systemisk administration. For reduktion af den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

*Andre beta-blokkere:*

Effekten på det intraokulære tryk eller de kendte virkninger ved systemisk beta-blokade kan blive forstærket, når timolol gives til patienter, der allerede behandles med en systemisk beta-blokker. Reaktionerne hos disse patienter bør observeres nøje. Brugen af to topikale beta-adrenerge blokkere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Hos patienter med snævervinklet glaukom bør Eyopto anvendes i kombination med miotika, da det umiddelbare formål med behandlingen er at genåbne kammervinklen, hvilket kræver konstriktion af pupillen. Timolol har lille eller ingen effekt på pupillen.

*Choroidalløsning*

Choroidalløsning har været rapporteret ved samtidig administration af vandig tryksænkende behandling (f.eks. timolol og acetazolamid) efter filtrationsprocedurer.

*Anafylaktiske reaktioner*

Under behandling med beta-blokkere kan patienter, med atopi eller svær anafylaksi overfor forskellige allergener i anamnesen, reagere kraftigere på gentaget eksponering for sådanne allergener og ikke respondere på den typiske dosis adrenalin til behandling af anafylaktiske reaktioner.

*Hjertesygdomme*

Hos patienter med kardiovaskulære sygdomme (f.eks. koronar hjertesygdom, Prinzmetals angina og hjertesvigt) og i hypotensionsbehandling bør behandling med beta-blokkere vurderes meget nøje, og behandling med andre aktive substanser bør overvejes. Patienter med kardiovaskulære lidelser bør monitoreres for tegn på forværring af disse sygdomme og bivirkninger.

På grund af dets negative effekt på ledningstiden bør betablokkere kun gives med forsigtighed til patienter med hjerteblok af første grad.

*Vaskulære sygdomme*

Patienter med svære perifere kredsløbsforstyrrelser/-lidelser (dvs. alvorlige former for Raynauds sygdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsigtighed.

*Respiratoriske sygdomme*

Respiratoriske reaktioner, herunder dødsfald på grund af bronkospasmer hos patienter med astma er blevet rapporteret efter administration af nogle oftalmologiske betablokkere.

Eyopto bør anvendes med forsigtighed hos patienter med mild / moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og kun hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

*Hypoglykæmi/diabetes*

Betablokkere bør anvendes med forsigtighed hos patienter med spontan hypoglykæmi eller til patienter med labil diabetes, idet betablokkere kan maskere tegn og symptomer på akut hypoglykæmi.

Betablokkere kan også maskere tegn på hyperthyreoidisme.

*Korneale sygdomme*

Oftalmologiske ß-blokkere kanfremkalde tørhed i øjnene. Patienter med korneale sygdomme bør behandles med forsigtighed.

*Kirurgisk anæstesi*

ß-blokerende oftalmologiske præparater kan blokere systemiske ß-agonistiske virkninger af f.eks. adrenalin. Anæstesiologen bør informeres, når patienten får timolol.

Eyopto bør også anvendes med største forsigtighed ved

* Myasteni: Beta-adrenerg blokade kan forstærke muskelsvaghed svarende til visse myasteniske symptomer (f.eks. diplopi, ptose, generel svækkelse).
* Ubehandlet fæokromocytom.
* Metabolisk acidose
* Større operationer: Det anbefales gradvist at nedtrappe brugen af adrenerge beta-receptor blokkere før operation for at undgå beta-blokkernes refleks stimuli på hjertet og således mindske risikoen for hypotension og hjertestop under bedøvelsen.
* Claudicatio intermittens.
* Svært nedsat nyrefunktion. Hos dialysepatienter er der observeret udtalt blodtryksfald.

Patienter med kontaktallergi over for sølv i anamnesen bør ikke bruge dette lægemiddel, da de dispenserede dråber kan indeholde spor af sølv.

Timolol er ikke undersøgt i patienter med kontaktlinser.

Eyopto bør ikke anvendes, mens der bæres bløde kontaktlinser. Linserne må først indsættes 15 minutter efter drypning.

Pædiatrisk population:

Timolol opløsninger bør generelt anvendes med forsigtighed hos unge patienter med glaukom (se også pkt. 5.2).

Det er vigtigt at underrette forældrene om potentielle bivirkninger, så de omgående kan seponere behandlingen med lægemidlet (se pkt. 4.8). De skal for eksempel være opmærksomme på symptomer som hoste og pibende vejrtrækning.

På grund af risikoen for apnø og Cheyne-Stokes respiration skal lægemidlet anvendes med den største forsigtighed til nyfødte, spædbørn og småbørn. En bærbar apnø-monitor kan være nyttig til nyfødte, der behandles med timolol.

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

Specifikke interaktionsundersøgelser med andre lægemidler er ikke udført med timololmaleat.

Der er rapporteret om tilfælde af mydriasis ved samtidig brug af oftalmologiske beta-blokkere og adrenalin. Selvom timolol administreret alene har lille eller ingen effekt på pupilstørrelse, anbefales nøje oftalmologisk monitorering.

Forstærket systemisk beta-blokade (f.eks. nedsat hjertefrekvens, depression) har været rapporteret under kombineret behandling med CYP2D6 hæmmere (f.eks. quinidin, fluoxetin, paroxetin) og timolol.

Effekterne er potentielt additive med risiko for hypotension og/eller udtalt bradykardi, ved samtidig administration af oftalmologiske betablokkere-opløsning med orale calciumkanalblokkere, beta-adrenerge blokkere, antiarytmika (herunder amiodaron), digitalis glycosider, parasympatomimetika, guanethidin.

Orale beta-adrenerge blokkere kan forværre rebound hypertension, som kan opstå ved seponering af clonidin.

Timolol forstærker effekten af andre lægemidler med virkning på bulbustensionen.

Beta-blokkere kan øge den hypoglykæmiske virkning af insulin og orale antidiabetika og sløre tegn og symptomer på hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Hvis der bruges mere end ét oftalmisk lægemiddel, skal der gå mindst 5 minutter imellem drypning med de forskellige øjendråber.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Non-kliniske data viser ikke nogen effekt af timolol på mandlig eller kvindelig fertilitet.

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data for brug af timolol hos gravide kvinder. Eyopto bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

Epidemiologiske undersøgelser har ikke vist misdannelser, men viser en risiko for intrauterin væksthæmning, når beta-blokkere administreres oralt. Desuden har tegn og symptomer på beta-blokade (f.eks. bradykardi, hypotension, åndenød og hypoglykæmi) været observeret hos den nyfødte, når beta-blokkere har været administreret frem til fødslen. Hvis Eyopto administreres frem til fødslen, skal den nyfødte overvåges nøje i de første dage af livet.

Amning

Beta-blokkere udskilles i modermælk. Ved terapeutiske doser af timolol som øjendråber er det ikke sandsynligt, at tilstrækkelige mængder vil være til stede i modermælken til at forårsage kliniske symptomer på betablokade hos spædbarnet. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

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

Ikke mærkning.

Eyopto påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det bør tages i betragtning, at der lejlighedsvis under bilkørsel eller ved betjening af maskiner kan forekomme synsforstyrrelser, herunder refraktive forandringer, diplopi, ptose, hyppige episoder af let og forbigående sløret syn og lejlighedsvise episoder af svimmelhed eller træthed.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Som andre topikalt administrerede oftalmologiske lægemidler absorberes timolol i det systemiske kredsløb. Dette kan forårsage bivirkninger, som ses ved systemiske beta-blokkere. Forekomsten af systemiske bivirkninger efter topikal oftalmologisk administration er lavere end for systemisk administration. De nævnte bivirkninger omfatter reaktioner set inden for gruppen af oftalmologiske betablokkere.

De mest almindelige bivirkninger er brændende eller sviende fornemmelse efter instillation, som forekommer hos ca. 13 % af patienterne.

Bivirkningstabel

Hyppigheden er blevet evalueret ud fra følgende kriterier: Meget almindelige (≥1/10); almindelige (≥1/100, <1/10); ikke almindelige (≥1/1.000, <1/100); sjælden (≥1/10.000, <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt).

|  |  |
| --- | --- |
| **Immunsystemet**Sjælden  | Tegn og symptomer på allergiske reaktioner inklusive anafylaksi, angioødem, urticaria, lokalt og generelt udslæt. |
| **Psykiske forstyrrelser**Ikke almindelig Sjælden Ikke kendt | Depression.Insomni, mareridt, nedsat libido.Hallucination |
| **Nervesystemet**Almindelig Ikke almindelig Sjælden  | Hovedpine, svimmelhed. Synkope.Hukommelsestab, intensivering af tegn og symptomer på myastenia gravis, paræstesi, cerebrovaskulære hændelser, cerebral iskæmi. |
| **Øjne**Almindelig Ikke almindelig Sjælden  | Tegn og symptomer på øjenirritation, (f.eks. brænden, svien, kløe), konjunktival hyperæmi, fornemmelse af fremmedlegeme i øjet, sekretion, konjunktivit, blefarit, keratit, nedsat følsomhed i cornea og tørre øjne, sløret syn.Visuelle forstyrrelser, inklusive refraktive forandringer (i nogle tilfælde på grund af seponering af miotisk behandling).Diplopi, ptosis, choroidalløsning efter filtrationsoperation (se pkt. 4.4). |
| **Øre og labyrint**Sjælden  | Tinnitus. |
| **Hjerte**Ikke almindelig Sjælden  | Bradykardi.Arytmi, hjerteblok, kongestiv hjertesvigt, palpitation, hjertestop. |
| **Vaskulære sygdomme**Sjælden  | Hypotension, claudicatio, Raynauds fænomen. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**Ikke almindelig Sjælden  | Dyspnø. Bronkospasmer (fortrinsvis hos patienter med præ-eksisterende bronkospastisk lidelse), respirationsinsufficiens, hoste. |
| **Mave-tarm-kanalen**Ikke almindelig Sjælden  | Kvalme, dyspepsi. Diarré, mundtørhed. |
| **Hud og subkutane væv**Sjælden  | Alopeci, psoriasislignende udslæt eller forværring af psoriasis. |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**Sjælden  | Systemisk lupus erythematosus. |
| **Det reproduktive system og mammae**Sjælden  | Peyronies sygdom. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**Ikke almindelig Sjælden  | Asteni, træthed.Ødem, kolde hænder og fødder, brystsmerter. |

Yderligere bivirkninger er set med oftalmologiske beta-blokkere, og kan potentielt forekomme med Eyopto:

|  |  |
| --- | --- |
| **Immunsystemet** | Systemiske allergiske reaktioner herunder pruritus. |
| **Metabolisme og ernæring** | Hypoglykæmi. |
| **Øjne** | Tåreflåd, rødme, korneal erosion. |
| **Hjerte** | Hjertesvigt. |
| **Mave-tarm-kanalen** | Smagsforstyrrelser, mavesmerter, opkastning. |
| **Hud og subkutane væv** | Hud udslæt. |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Myalgi. |
| **Det reproduktive system og mammae** | Seksuel dysfunktion. |

Hornhindeforkalkning er i meget sjældne tilfælde blevet indberettet i forbindelse med brugen 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. Læger og sundhedspersonale 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**

Symptomer på overdosering er de samme som for overdosering med systemiske beta-adrenerge blokkere, f.eks. svimmelhed, hovedpine, kortåndethed, bradykardi, bronkospasmer, hjertestop akut kardiovaskulær insufficiens og hypotension (se pkt. 4.8).

I tilfælde af overdosering, bør følgende tiltag overvejes:

1. Administration af aktivt kul, hvis præparatet er taget oralt. Undersøgelser har vist, at timololmaleat ikke kan fjernes ved hæmodialyse.
2. Symptomatisk bradykardi: atropinsulfat, 0,25 til 2 mg intravenøst, bør anvendes til at inducere vagus blokade. Hvis bradykardi fortsætter, bør intravenøs isoprenalin administreres med forsigtighed. I særligt vanskelige tilfælde kan anvendelsen af en pacemaker overvejes.
3. Hypotension: en sympatomimetisk pressor, såsom dopamin, dobutamin eller noradrenalin bør anvendes. Det er rapporteret, at i særligt vanskelige tilfælde har brugen af glucagon været nyttig.
4. Bronkospasme: isoprenalin bør gives. Samtidig behandling med aminophyllin kan overvejes.
5. Akut hjerteinsufficiens: konventionel behandling med digitalis, diuretika og ilt bør iværksættes straks. I vanskelige tilfælde anbefales brug af intravenøs aminophyllin. Dette kan, om nødvendigt, følges op med glucagon, som har vist sig at være effektiv.
6. Hjerteblok (anden- eller tredje grad): isoprenalin eller en pacemaker bør anvendes.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: S 01 ED 01. Oftalmologika, antiglaukom-midler og miotika, beta-blokerende midler.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

*Virkningsmekanisme*:

 Eyopto (timololmaleat) er en ikke selektiv beta-receptorblokker uden beta-stimuleren­de effekt eller signifikant membranstabiliserende lokalanæstetisk effekt.

 *Farmakodynamisk virkning:*

 Den tryknedsættende effekt af timololmaleat skyldes sandsynligvis mere den mindskede tilstrømning af kammervæske end en øget udstrømning, men det er endnu uklart om trykeffekten er en ren beta-blokerende effekt. Lægemidlet påvirker ikke blodtryk og puls.

 *Klinisk virkning og sikkerhed*

 Kliniske studier viser, at timolol øjendråber sænker det intraokulære tryk i glaukommatøse øjne. Ingen eller ubetydelige forandringer i pupilstørrelse eller synsevne er iagttaget.

*Pædiatrisk population*

Der foreligger kun meget begrænsede data vedrørende anvendelsen af timolol (en dråbe 2 mg/ml, 5 mg/ml to gange daglig) hos den pædiatriske population. Et lille, dobbeltblindet, randomiseret, klinisk studie udført i en behandlingsperiode på op til 12 uger på 105 børn (n=71 på timolol) i alderen 12 dage – 5 år viste i nogen grad, at timolol er effektivt ved korttidsbehandling til indikationen primært kongenit glaukom og primært juvenil glaukom.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Reduktion af det intraokulære tryk kan observeres inden for en halv time efter en enkelt dosis. Maksimal effekt indtræder inden for en til to timer; signifikant sænkning af intraokulært tryk kan opretholdes så længe som 24 timer med en enkelt dosis.

Ved langtidsbehandling er der i visse tilfælde iagttaget en faldende terapeutisk effekt.

Pædiatrisk population

Som allerede bekræftet af data hos voksne passerer 80 % af hver øjendråbe gennem det nasolakrimale system, hvor den hurtigt absorberes i det systemiske kredsløb via næseslimhinden, conjunctiva, den nasolakrimale kanal, oropharynx og tarmen eller gennem huden fra tåreoverløb.

Da voluminet hos børn er mindre end hos voksne, skal en højere koncentrationen i blodet tages i betragtning. Endvidere har nyfødte ikke fuldt udviklede metaboliske enzymer, og det kan medføre en forlænget eliminationstid og kraftigere bivirkninger.

Begrænsede data viser, at timololniveauer i plasma hos børn efter 2,5 mg/ml langt overgår voksnes efter 5 mg/ml, især hos spædbørn og antages at øge risikoen for bivirkninger som bronkospasme og bradykardi.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I studier af 1 og 12 måneders varighed er der ikke observeret okulære bivirkninger hos kaniner og hunde, efter topikal administration af timolol.

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Dinatriumphosphatdodecahydrat

 Natriumdihydrogenphosphatdihydrat

 Natrium­hydroxid (til pH justering)

 Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

 Ingen kendte.

**6.3 Opbevaringstid**

 30 måneder

 Efter åbning kan lægemidlet opbevares i maks. 28 dage. Der kræves ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Hvid uigennemsigtig 11 ml LDPE-flaske og hvid Novelia dråbepipette (HDPE og silikone) med en hvid HDPE-hætte.

 Pakningsstørrelser: 1 eller 2 flasker med 5 ml opløsning i en karton.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion

15351 Pallini Attiki

Grækenland

**Repræsentant**

Pharmathen S.A.

44 Kifissias Avenue

15 125 Marousi Attica

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

2,5 mg/ml: 54600

5 mg/ml: 54601

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29. september 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. januar 2020