

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bimatoprost Brown & Burk 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 0,3 mg bimatoprost.

En droppe innehåller ca 0,00966 mg bimatoprost.

Hjälpämne med känd effekt

En ml lösning innehåller 0,949 mg fosfat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning i endosbehållare.

Klar, färglös till blekgul lösning med ett pH-intervall mellan 6,8 och 8,0 och osmolalitet mellan 270 och 330 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reduktion av förhöjt intraokulärt tryck vid kroniskt glaukom med öppen kammarvinkel och okulär hypertension hos vuxna (som monoterapi eller som tilläggsterapi till betablockerare).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos är en droppe i det(de) berörda ögat(ögonen) en gång dagligen, på kvällen. Dosen får inte överskrida en gång per dag, eftersom tätare doseringsintervall kan ge sämre trycksänkande effekt.

Endast avsett för engångsbruk. En behållare räcker till att behandla båda ögonen. Eventuell oanvänd lösning skall kasseras omedelbart efter användning.

Pediatrisk population:

Säkerhet och effekt för Bimatoprost Brown & Burk för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts.

Patienter med lever- eller njursvikt:

Bimatoprost Brown & Burk har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion eller med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion och bör därför användas med försiktighet till sådana patienter. Bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar (flerdosberedning), lösning hade ingen oönskad effekt på leverfunktionen efter 24 månader hos patienter med tidigare lätt nedsatt leverfunktion eller onormala alaninaminotransferas- (ALAT), aspartataminotransferas- (ASAT) och/eller bilirubinvärden vid baslinjen.

Administreringssätt

Vid samtidig användning av flera topikala ögonläkemedel skall vart och ett av dessa administreras med minst 5 minuters mellanrum.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Okulärt

Innan behandlingen inleds bör patienterna upplysas om risken för prostaglandinanalogsassocierad periorbitopati (PAP) och ökad irispigmentering, eftersom dessa förändringar har iakttagits under behandling med Bimatoprost Brown & Burk. En del av dessa förändringar kan vara bestående och kan leda till försämrat synfält och skillnader i utseendet mellan ögonen när endast ett öga behandlas (se avsnitt 4.8).

Cystiskt makulaödem har rapporterats i enstaka fall ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) efter behandling med bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar (flerdosberedning). Försiktighet bör därför iakttagas vid användande av Bimatoprost Brown & Burk hos patienter med kända riskfaktorer för makulaödem (t.ex. afaka patienter, pseudofaka patienter med en bakre kapselruptur).

Det har förekommit sällsynta och spontana rapporter om återaktivering av tidigare infiltrat i hornhinnan eller ögoninfektioner vid användning av bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (flerdosberedning). Bimatoprost Brown & Burk bör användas med försiktighet hos patienter där det finns en bakgrund av tidigare signifikanta virala ögoninfektioner (t.ex. herpes simplex) eller uveit/irit.

Bimatoprost Brown & Burk har inte studerats vid inflammatoriska tillstånd i ögat, neovaskulära, inflammatoriska glaukom med stängd kammervinkel, kongenitalt glaukom eller trångvinkelglaukom.

Hud

Det finns risk för hårväxt i områden där Bimatoprost Brown & Burk kommer i upprepad kontakt med hudens yta. Det är därför viktigt att applicera Bimatoprost Brown & Burk enligt instruktionerna och se till att det inte rinner ned på kinden eller andra hudområden.

Andningsorgan

Bimatoprost Brown & Burk har inte studerats på patienter med nedsatt lungfunktion. Medan det finns begränsad information om patienter med astma eller KOL i anamnesen, har exacerbation rapporterats för astma, dyspné och KOL, samt rapporter av astma efter att läkemedlet blivit godkänt på marknaden. Frekvensen av dessa symtom är inte känd. Patienter med KOL, astma eller nedsatt lungfunktion på grund av andra tillstånd ska behandlas med försiktighet.

Hjärt-kärlsystem

Bimatoprost Brown & Burk har inte studerats på patienter med AV-block allvarligare än 1:a graden eller okontrollerad hjärtsvikt. Ett begränsat antal spontana rapporter om bradykardi eller högt blodtryck har setts vid användande av bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (flerdosberedning). Bimatoprost Brown & Burk bör användas med försiktighet av patienter predisponerade för låg hjärtfrekvens eller lågt blodtryck.

Övrig information

I studier av bimatoprost 0,3 mg/ml hos patienter med glaukom eller okulär hypertension, har det visats att mer frekvent exponering av ögat för mer än en dos av bimatoprost dagligen, kan sänka den IOP-sänkande effekten. Patienter som samtidigt använder Bimatoprost Brown & Burk och andra prostaglandinanaloger ska övervakas avseende risken för intraokulära tryckförändringar.

Engångsdos av Bimatoprost Brown & Burk har inte studerats hos patienter som bär kontaktlinser.

Kontaktlinser bör avlägsnas före administrering och kan sättas in igen 15 minuter efter administrering.

Patienterna bör instrueras att undvika att spetsen på dispenseringsbehållaren kommer i kontakt med ögat eller omgivande strukturer för att undvika ögonskada och kontaminering av lösningen.

Hjälpämnen: Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 0,3 mg/ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Inga interaktioner med andra läkemedel är att förvänta hos människa eftersom systemkoncentrationer av bimatoprost är extremt låga (mindre än 0,2 ng/ml) efter topikal användning av bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (flerdosberedning). Bimatoprost biotransformerar via ett antal olika enzymer och banor. I prekliniska studier har inga effekter observerats på de enzysystem i levern som metaboliserar läkemedel.

Vid kliniska studier användes bimatoprost 0,3 mg/ml, ögondroppar, lösning (flerdosberedning) samtidigt med ett antal olika topikala betablockerande läkemedel utan tecken på interaktioner mellan läkemedlen.

Samtidig användning av Bimatoprost Brown & Burk och andra medel mot glaukom, förutom topikala betablockerare, har inte utvärderats vid adjunktiv glaukombehandling.

Patienter med glaukom eller okulär hypertension löper risk för att den IOP-sänkande effekten av prostaglandinanaloger (t.ex. Bimatoprost Brown & Burk) reduceras vid samtidig användning av andra prostaglandinanaloger (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med bimatoprost saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga maternotoxiska doser (se avsnitt 5.3). Bimatoprost Brown & Burk skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är okänt om bimatoprost utsöndras i human bröstmjolk. Djurstudier har visat utsöndring av bimatoprost i bröstmjolk. Ett beslut ska tas om huruvida man bör avbryta amning eller avbryta Bimatoprost Brown & Burk-behandlingen med tanke på vilken nytta barnet har av amningen och vilken nytta modern har av behandlingen.

Fertilitet

Det finns inga data om vilken effekt bimatoprost har på human fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bimatoprost Brown & Burk har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Liksom vid all behandling med ögonläkemedel bör patienten, om det uppstår tillfällig dimsyn vid instillation, vänta tills synen klarnar innan han eller hon kör eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

I en 3-månadersstudie upplevde cirka 29 % av patienterna som behandlades med bimatoprost 0,3 mg/ml engångsdos biverkningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna var konjunktival hyperemi (oftast lindrig och av ickeinflammatorisk natur), som förekom hos 24 % av patienterna och ögonklåda hos 4 % av patienterna. Cirka 0,7 % av patienterna i gruppen som behandlades med bimatoprost 0,3 mg/ml engångsdos avbröt behandlingen på grund av biverkningar i 3-månadersstudien.

Följande biverkningar rapporterades under kliniska prövningar med bimatoprost 0,3 mg/ml engångsdos eller under perioden efter godkännandet för försäljning. De flesta var lokala, milda till måttliga, och inga var allvarliga:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) biverkningar presenteras i enlighet med organsystemklass i tabell 1. Biverkningar presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1

<u>Organsystemklass</u>	<u>Frekvens</u>	<u>Biverkning</u>
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	mindre vanliga	huvudvärk
	ingen känd frekvens	yrsel
<i>Ögon</i>	mycket vanliga	konjunktival hyperemi, Prostaglandinanalogsassocierad periorbitopati
	vanliga	punktat keratit, ögonirritation, främmande kroppskänsla i ögonen, torra ögon, ögonsmärta, klåda i ögonen, ögonfranstillväxt, ögonlocksserytem
	mindre vanliga	astenopi, konjunktivalt ödem, fotofobi, ökad tårbildning, hyperpigmentering av iris, dimsyn, ögonlocksklåda, ögonlocksödem
	ingen känd frekvens	ögonsekretion, obehag i ögat
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>	ingen känd frekvens	astma, exacerbation av astma, exacerbation av KOL och dyspné
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	vanliga	hyperpigmentering (periokulär hud)
	mindre vanliga	onormal hårväxt
	ingen känd frekvens	missfärgning av huden (periokulärt)
<i>Immunsystemet</i>	ingen känd frekvens	överkänslighetsreaktion inklusive tecken och symtom på ögonallergi och allergisk dermatit

<u>Organsystemklass</u>	<u>Frekvens</u>	<u>Biverkning</u>
<i>Blodkärl</i>	ingen känd frekvens	hypertoni

Mer än 1800 patienter har behandlats med bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning) i kliniska studier.

I sammanfattande data från fas III monoterapi och adjunktiv behandling av bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning), var de mest frekvent rapporterade biverkningarna:

- tillväxt av ögonfransarna hos upp till 45 % under första året, där incidensen av nya rapporter minskade till 7 % vid 2 år och 2 % vid 3 år
- konjunktival hyperemi (mestadels skönjbar till mild och bedömd att vara av icke-inflammatorisk natur) hos upp till 44 % under första året, incidensen av nya rapporter minskade till 13 % vid 2 år och 12 % vid 3 år
- ögonklåda hos upp till 14 % av patienterna under första året, incidensen av nya rapporter minskade till 3 % vid 2 år och 0 % vid 3 år.

Mindre än 9 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av biverkningar under första året, incidensen av ytterligare patienter som avbröt behandlingen var 3 % både vid 2 och 3 år.

I tabell 2 anges biverkningar som sågs i en 12-månadersstudie av bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning) men rapporterades vid en högre frekvens än vid Bimatoprost 0,3 mg/ml (engångsdos). De flesta rörde ögonen, var lindriga till måttliga, och inga var allvarliga.

Tabell 2

<u>Organsystemklass</u>	<u>Frekvens</u>	<u>Biverkning</u>
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	vanliga	huvudvärk
<i>Ögon</i>	mycket vanliga	ögonklåda, ögonfranstillväxt
	vanliga	astenopi, konjunktivalt ödem, fotofobi, tårbildning, ökad pigmentering av iris, dimsyn
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	vanliga	ögonlocksclåda

Förutom de biverkningar som setts med bimatoprost 0,3 mg/ml engångsdos, anger tabell 3 ytterligare biverkningar som sågs vid bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning). De flesta rörde ögonen, var lindriga till måttliga och inga var allvarliga.

Tabell 3

<u>Organsystemklass</u>	<u>Frekvens</u>	<u>Biverkning</u>
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	mindre vanliga	yrsel
<i>Ögon</i>	vanliga	korneal erosion, ögonsveda, allergisk konjunktivit, blefarit, försämrad synskärpa, ögonsekretion, synstörning, mörknade ögonfransar
	mindre vanliga	näthinneblödning, uveit, cystiskt makulaödem, irit, blefarospasm, ögonlocksretraktion
<i>Blodkärl</i>	vanliga	Hypertoni
<i>Magtarmkanalen</i>	mindre vanliga	Illamående

<u>Organsystemklass</u>	<u>Frekvens</u>	<u>Biverkning</u>
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	ingen känd frekvens	periorbitalt erytem
<i>Allmänna symtom och symtom vid administrationsstället</i>	mindre vanliga	Asteni
<i>Undersökningar</i>	Vanliga	avvikande leverfunktionsprover

Beskrivning av utvalda biverkningar

Prostaglandinanalogsassocierad periorbitopati (PAP)

Prostaglandinanaloger, inklusive Bimatoprost Brown & Burk kan inducera periorbital fettatrofi, förändringar som kan leda till fördjupning av ögonlocksåran, ptos, enoftalmus, ögonlocksretraktion, involution av dermatokalas och inferior scleral show. Förändringarna är vanligtvis milda, kan inträffa så tidigt som en månad efter påbörjad behandling med Bimatoprost Brown & Burk och kan orsaka ett försämrat synfält även om inte patienten märker av det. PAP är även associerat med periokulär hyperpigmentering eller missfärgning av hud och hypertrikos. Alla förändringar har observerats vara delvis eller helt reversibla vid utsättning eller byte till andra behandlingar.

Hyperpigmentering av iris

Ökad irispigmentering blir sannolikt permanent. Pigmenteringsförändringen beror på ett ökat melanininnehåll i melanocyterna snarare än ett ökat antal melanocyter. De långsiktiga effekterna av ökad irispigmentering är inte kända. Det kan dröja flera månader till år innan färgförändringar av iris som ses vid oftalmisk administrering av bimatoprost i ögat blir märkbara. Den bruna pigmenteringen runt pupillen sprids vanligen koncentriskt mot iris utkant och hela eller delar av iris blir brunare. Varken nevi eller fräknar på iris verkar påverkas av behandlingen. Efter 12 månader var incidensen för hyperpigmentering av iris 0,5 % med bimatoprost 0,1 mg/ml ögondroppar, lösning. Efter 12 månader var incidensen 1,5 % med bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (se avsnitt 4.8, tabell 2) och ökade inte under 3 års behandling.

Rapporterade biverkningar med ögondroppar innehållande fosfat:

Mycket sällsynta fall av inlagring av kalcium i hornhinnan har rapporterats vid användning av fosfatinnehållande ögondroppar hos vissa patienter med allvarligt skadad hornhinna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Det finns inga uppgifter om överdosering hos människor, och det är inte sannolikt att det inträffar vid okulär användning.

Om överdosering inträffar, bör behandlingen vara symptomatisk och stödjande. Om bimatoprost 0,3 mg/ml engångsdos förtärs av misstag kan följande information vara till nytta: orala (genom sondmatning) doser på upp till 100 mg/kg/dagligen av bimatoprost gav på kort sikt ingen toxicitet i studier på mus och råttor. Dosen är minst 22 gånger högre än en oavsiktlig dos av hela innehållet i en förpackning bimatoprost Brown & Burk (30 x 0,4 ml endosbehållare; 12 ml), hos ett barn på 10 kg.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar, prostaglandinanaloger, ATC-kod: S01EE03.

Verkningsmekanism

Den verkningsmekanism, genom vilken bimatoprost sänker det intraokulära trycket hos människor är att öka utflödet av kammarvatten genom trabekelverket och förbättra uveoskleralt utflöde. Reduktionen av det intraokulära trycket börjar cirka 4 timmar efter den första administreringen, och maximal effekt uppnås inom cirka 8–12 timmar. Effekten varar i minst 24 timmar.

Bimatoprost är en potent okulärt trycksänkande substans. Den är en syntetisk prostamid, som är strukturellt relaterad till prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) men som inte verkar via någon känd prostaglandinreceptor. Bimatoprost hämmar selektivt effekterna av nyligen upptäckta biosyntetiserade substanser kallade prostamider. Prostamidreceptorn har emellertid inte strukturellt identifierats ännu.

Klinisk effekt

I en 12 veckors klinisk studie (dubbelblind, randomiserad, i parallella grupper) jämfördes effekten och säkerheten av bimatoprost 0,3 mg/ml engångsdos med imatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning). I jämförelse med bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning) uppnådde bimatoprost 0,3 mg/ml engångsdos en IOP-sänkande effekt som inte var sämre (non inferior) mätt från baslinjen på det sämsta ögat hos patienter ned glaukom eller hypertension. bimatoprost 0,3 mg/ml engångsdos uppnådde också en likvärdig IOP-sänkande effekt som bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning) för medel-IOP vid varje uppföljning vid vecka 2, 6 och 12.

Under 12 månaders monoterapi med bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning) på vuxna, jämförelse med timolol, var medelförändringen i intraokulärt tryck på morgonen (08.00), jämfört med baslinjen, i intervallet -7,9 till -8,8 mmHg. Inte vid något besök under den 12 månader långa försöksperioden varierade uppmätt genomsnittligt ögontryck på dygnsbasis mer än 1,3 mmHg under dagen, och det var aldrig högre än 18,0 mmHg.

I en 6 månaders jämförande klinisk studie med bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning), i jämförelse med latanoprost, observerades en statistiskt överlägsen sänkning av det genomsnittliga intraokulära trycket på morgonen (från -7,6 till -8,2 mmHg för bimatoprost jämfört med -6,0 till -7,2 mmHg för latanoprost) vid samtliga undersökningar under studien. Konjunktival hyperemi, tillväxt av ögonfransar och ögonklåda förekom statistiskt signifikant oftare för bimatoprost jämfört med latanoprost, dock var andelen patienter som avbröt behandlingen p.g.a. biverkningar låg och utan statistiskt signifikant skillnad.

Vid jämförelse med behandling med enbart betablockerare, sänkte tilläggsbehandling med betablockerare och bimatoprost 0,3 mg/ml (flerdosberedning) det genomsnittliga intraokulära trycket på morgonen (08.00) med -6,5 till -8,1 mmHg.

Begränsad erfarenhet är tillgänglig hos patienter med öppenvinkelglaukom och samtidigt pseudoexfoliationer och pigmentglaukom, och kroniskt trångvinkelglaukom med öppen iridotomi.

Inga kliniskt relevanta effekter på hjärtfrekvens och blodtryck har observerats vid kliniska försök.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning, i endosbehållare för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Bimatoprost penetrerar humankornea och sklera väl *in vitro*. Efter okulär användning på vuxna är systemexponeringen för bimatoprost mycket låg utan någon ackumulering med tiden. Efter administrering en gång om dagen av en droppe bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning, i endosbehållare, i båda ögonen under två veckor, var blodkoncentrationen högst inom 10 minuter efter doseringen och sjönk under detektionsgränsen (0,025 ng/ml) inom 1,5 timmar efter dosering. Medelvärdena av C_{max} och $AUC_{0-24tim}$ var likartade på dag 7 och 14 vid cirka 0,08 ng/ml respektive 0,09 ng•h/ml, vilket indikerar att en jämn bimatoprostkoncentration uppnåddes under första veckan av okulär dosering.

Distribution

Bimatoprost distribueras måttligt i kroppens vävnader och den systemiska distributionsvolymen hos människa vid jämviktskoncentration var 0,67 l/kg. I humant blod finns bimatoprost huvudsakligen i plasman. Plasmaproteinbindningen av bimatoprost är ungefär 88 %.

Metabolism

Bimatoprost föreligger till största del ometaboliserad när den når systemcirkulationen efter okulär administrering. Bimatoprost genomgår därefter oxidation, N-deetylering och glukuronidering för att bilda en mångfald metaboliter.

Eliminering

Bimatoprost elimineras primärt renalt, upp till 67 % av en intravenös dos till friska frivilliga vuxna utsöndrades med urinen, 25 % utsöndrades med avföringen. Halveringstiden för elimination, efter intravenös administration, uppmättes till cirka 45 minuter, total blodclearance var 1,5 l/h/kg.

Karakteristika hos äldre patienter

Efter dosering med bimatoprost 0,3 mg/ml två gånger dagligen var medelvärdet av $AUC_{0-24 tim}$ på 0,0634 ng•h/ml bimatoprost hos äldre (65 år eller över) betydligt högre än 0,0218 ng•h/ml hos unga friska vuxna. Detta resultat är dock inte kliniskt relevant, eftersom systemexponering hos både äldre och yngre försökspersoner förblev mycket låg vid okulär användning. Det förekom ingen ackumulering av bimatoprost i blodet med tiden och säkerhetsprofilen var likartad hos äldre och yngre patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Apor, som fått bimatoprost okulärt i koncentrationer $\geq 0,3$ mg/ml dagligen under 1 år, fick en ökning i irispigmentering och reversibla, dosrelaterade, periokulära effekter karakteriserade av utstående övre och/eller nedre sulcus och utvidgning av rima palpebrarum. Ökad irispigmentering verkar bero på ökad stimulering av melaninproduktionen i melanocyterna och inte på en ökning av melanocytantalet. Inga funktionella eller mikroskopiska förändringar relaterade till de periokulära effekterna observerades och verkningsmekanismen för de periokulära förändringarna är okänd.

En rad studier *in vitro* och *in vivo* visar ingen mutagen eller karcinogen effekt av bimatoprost.

Bimatoprost försämrade inte fertiliteten hos råttor vid doser upp till 0,6 mg/kg/dag (minst 103 gånger den avsedda humana exponeringen). Vid studier av embryo/fosterutveckling sågs abortering men inga effekter på fosterutveckling hos möss eller råttor vid doser som var minst 860 respektive 1 700 gånger högre än dos för människa. Dessa doser resulterade i systemiska exponeringar som var minst 33 respektive 97 gånger högre än avsedd human exponering. Vid peri-/postnatala studier på råttor, orsakade toxicitet hos moderdjuret reducerad dräktighetstid, fosterdöd och en lägre födelsevikt vid doser $\geq 0,3$ mg/kg/dag (minst 41 gånger högre än avsedd human exponering). Avkommans neurobeteendefunktioner påverkades inte.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Dinatriumfosfatheptahydrat (E339)
Citronsyramonohydrat (E330)
Saltsyra (E507) (för pH-justering)
Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

När påsen väl har öppnats ska endosbehållaren användas inom 30 dagar.

Kassera den öppnade endosbehållaren omedelbart efter användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Endosbehållare av naturligt, genomskinligt lågdensitetspolyeten (LDPE)

Varje endosbehållare innehåller 0,4 ml lösning. 5 endosbehållare är förpackade i en förseglad aluminiumpåse.

Förpackningsstorlekar:

30 x 0,4 ml (6 påsar med 5 endosbehållare vardera) i en kartong

90 x 0,4 ml (18 påsar med 5 endosbehållare vardera) i en kartong

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Brown& Burk IR Limited
22 Northumberland Road,
Ballsbridge,
Dublin 4
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 60996

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-04-28

Datum för förnyat godkännande: 2027-01-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-20