

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bimican, 0,3 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr roztworu zawiera 0,3 mg bimatoprostu.

Jedna kropla roztworu zawiera 9 mikrogramów bimatoprostu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Jeden mililitr roztworu zawiera 0,05 mg benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Przezroczysty, bezbarwny, sterylny roztwór, praktycznie niezawierający stałych cząstek, o pH 6,5-7,5 i osmolalności 280-340 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżanie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego w przewlekłej jaskrze otwartego kąta i nadciśnieniu wewnątrzgałkowym u osób dorosłych (w monoterapii lub jako leczenie wspomagające podczas stosowania leków beta-adrenolitycznych).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna kropla do zmienionego chorobowo oka (oczu) raz na dobę, stosowana wieczorem. Nie należy podawać częściej niż raz na dobę, gdyż częstsze podawanie może zmniejszać działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Dzieci i młodzież:

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Bimican u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 18 lat.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek:

Bimican nie został przebadany u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i dlatego u tych pacjentów należy stosować go ostrożnie. U pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie chorobą wątroby o łagodnym nasileniu lub wyjściowo nieprawidłowymi wartościami aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginowej (AspAT) i (lub) bilirubiny, w ciągu 24 miesięcy nie stwierdzono niepożądanego wpływu bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór na czynność wątroby.

Sposób podawania

Podanie do oka.

Jeśli stosuje się więcej niż jeden okulistyczny produkt leczniczy działający miejscowo, każdy z nich należy podawać w odstępie co najmniej 5 minut.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Oczy

Przed rozpoczęciem leczenia, pacjentów należy poinformować o możliwości nadmiernego wzrostu rzęs, ściemnienia skóry powieki i wzmożenia pigmentacji tęczówki, gdyż objawy takie zostały zaobserwowane podczas leczenia bimatoprostem 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór. Niektóre z tych zmian mogą mieć trwały charakter i mogą prowadzić do różnic w wyglądzie oczu w przypadku, gdy jest leczone tylko jedno oko. Wzmoczona pigmentacja tęczówki najczęściej ma charakter trwały. Zmiana pigmentacji wynika ze zwiększenia zawartości melaniny w melanocytach, a nie ze zwiększenia liczby melanocytów. Nieznany jest długookresowy wpływ zwiększenia pigmentacji tęczówki. Zmiana koloru tęczówki obserwowana przy podawaniu bimatoprostu do oka może być niezauważalna przez kilka miesięcy, a nawet lat. Zwykle w oczach dotkniętych zmianą, brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczówki, a silniejsza pigmentacja obejmuje całą tęczówkę albo niektóre jej części. Wydaje się, że leczenie nie ma żadnego wpływu na znamiona i plamki w obrębie tęczówki. Po 12 miesiącach stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór częstość występowania hiperpigmentacji tęczówki wynosiła 1,5% (patrz punkt 4.8) i nie uległa zwiększeniu w trakcie 3 lat leczenia. Według doniesień niektóre przypadki hiperpigmentacji tkanek okołoooczodołowych mogą być przemijające.

Po leczeniu bimatoprostem 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór odnotowano rzadkie zgłoszenia torbielowatego obrzęku płamki ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Dlatego u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka obrzęku płamki (np. pacjenci z bezsoczewkowatością, pacjenci z bezsoczewkowatością rzekomą z rozdarcie tylniej części torebki soczewki) produkt leczniczy Bimican należy stosować ostrożnie.

Po zastosowaniu bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór odnotowano rzadkie spontaniczne zgłoszenia nawrotu przebytych zmian naciekowych rogówki lub zakażenia oczu. U pacjentów po przebytych istotnych zakażeniach wirusowych oka (np. zakażenie opryszczkowe), zapaleniu błony naczyniowej lub zapaleniu tęczówki produkt leczniczy Bimican należy stosować ostrożnie.

Bimatoprost nie został przebadany u pacjentów ze stanami zapalnymi gałki ocznej, z jaskrą neowaskularną, jaskrą wrodzoną lub jaskrą z zamkniętym lub wąskim kątem przesączania.

Skóra

Istnieje ryzyko wzrostu włosów w miejscach, w których dochodzi do częstego kontaktu roztworu Bimican ze skórą. W związku z tym ważne jest stosowanie roztworu Bimican zgodnie z instrukcją i uważanie, aby nie wy dostał się z oka na policzek czy inny obszar skóry.

Układ oddechowy

Bimatoprost nie został przebadany u pacjentów z upośledzoną czynnością oddechową i dlatego powinien być stosowany ostrożnie u takich pacjentów. W badaniach klinicznych wśród pacjentów z upośledzeniem czynności oddechowej w wywiadzie nie dostrzeżono znaczącego niekorzystnego wpływu na układ oddechowy.

Układ krążenia

Bimatoprost nie został przebadany u pacjentów z blokiem serca cięższym niż pierwszego stopnia lub niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca. Istnieje ograniczona liczba spontanicznych zgłoszeń bradykardii lub niedociśnienia tętniczego po podaniu bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór. Bimican należy stosować ostrożnie u pacjentów z tendencją do wolnego tętna lub niskiego ciśnienia tętniczego.

Inne informacje

W badaniach obejmujących podawanie bimatoprostu w stężeniu 0,3 mg/ml pacjentom z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym wykazano, że częstsza ekspozycja oka na ponad jedną dawkę bimatoprostu na dobę może osłabić działanie zmniejszające ciśnienie wewnątrzgałkowe (patrz punkt 4.5). Pacjenci stosujący Bimican razem z innymi analogami prostaglandyn powinni być obserwowani pod kątem zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Bimican zawiera substancję konserwującą – benzalkoniowy chlorek, który może być wchłaniany przez miękkie soczewki kontaktowe. Może także wystąpić podrażnienie oka i zmiana barwy miękkich soczewek kontaktowych z powodu obecności benzalkoniowego chlorku. Soczewki należy wyjąć przed zakropieniem i założyć po 15 minutach od zakropienia.

Zgłaszano, że benzalkoniowy chlorek, środek konserwujący często stosowany w produktach okulistycznych, może wywoływać keratopatię punkcikowatą i (lub) toksyczną keratopatię wrzodziejącą. Ponieważ Bimican zawiera benzalkoniowy chlorek, podczas częstego lub długotrwałego stosowania produktu leczniczego należy monitorować stan pacjentów z zespołem tzw. suchego oka lub uszkodzoną rogówką.

Istnieją doniesienia o przypadkach bakteryjnego zapalenia rogówki związanych ze stosowaniem okulistycznych produktów leczniczych działających miejscowo w pojemnikach wielodawkowych. Pojemniki te zostały przypadkowo skażone przez pacjentów, którzy w większości przypadków mieli współistniejącą chorobę oczu. Pacjenci z uszkodzeniem powierzchni nabłonka rogówki są w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem bakteryjnego zapalenia rogówki.

Aby uniknąć skażenia roztworu, nie należy dopuścić do kontaktu końcówki butelki z okiem, lub jego okolicami, palcami czy jakkolwiek inną powierzchnią.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie przewiduje się interakcji u ludzi, gdyż ogólnoustrojowe stężenia bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór po podaniu do worka spojówkowego są bardzo niskie (poniżej 0,2 ng/ml). Bimatoprost ulega biotransformacji z udziałem wielu enzymów na drodze wielu przemian metabolicznych, a w badaniach przedklinicznych nie zaobserwowano żadnego wpływu na wątrobowe enzymy metabolizujące leki.

W badaniach klinicznych nie wykazano interakcji między bimatoprestem 0,3 mg/ml, krople do oczu, a kilkoma różnymi beta-adrenolitykami do podawania do oczu.

Skojarzone stosowanie produktu leczniczego Bimican i leków przeciwjaskrowych innych niż miejscowe leki beta-adrenolityczne nie było badane w czasie wspomagającej terapii przeciwjaskrowej.

Możliwe jest osłabienie zmniejszającego ciśnienie wewnątrzgałkowe działania analogów prostaglandyn (np. bimatoprostu) u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym w razie stosowania innych analogów prostaglandyn (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących użycia bimatoprostu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję przy dużych dawkach toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Bimican nie należy stosować w czasie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bimatoprost przenika do mleka karmiących matek. W badaniach na zwierzętach wykazano, że bimatoprost przenika do mleka. Przed podjęciem decyzji o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu stosowania produktu leczniczego Bimican należy uwzględnić bilans korzyści z karmienia piersią dla dziecka i kontynuowania leczenia dla matki.

Płodność

Brak jest wystarczających danych dotyczących wpływu bimatoprostu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bimatoprost wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Podobnie jak w przypadku innych leków okulistycznych, jeśli przy zakraplaniu wystąpi przejściowa utrata ostrości widzenia, pacjent powinien poczekać aż do poprawy widzenia przed prowadzeniem samochodu lub podjęciem obsługi urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Ponad 1800 pacjentów było leczonych bimatopretem (postać wielodawkowa) podczas badań klinicznych. W łącznych danych z badań III fazy stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml (postać wielodawkowa) w monoterapii i wspomagająco, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były:

- nadmierny wzrost rzęs - do 45% pacjentów w pierwszym roku, z częstością występowania nowych przypadków zmniejszającą się do 7% po dwóch latach oraz 2% po trzech latach;
- przekrwienie spojówek (najczęściej o nasileniu śladowym do łagodnego, jak się uważa nie mające charakteru zapalnego) – do 44% pacjentów w pierwszym roku, z częstością występowania nowych przypadków zmniejszającą się do 13% po dwóch latach oraz 12% po trzech latach;
- świąd oczu - do 14% pacjentów w pierwszym roku, z częstością występowania nowych przypadków zmniejszającą się do 3% po dwóch latach oraz 0% po trzech latach.

Mniej niż 9% pacjentów przerwało leczenie z powodu różnych zdarzeń niepożądanych w pierwszym roku, zaś częstość przerywania terapii wyniosła 3% w 2. oraz 3. roku.

W badaniach klinicznych bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór opisywano następujące działania niepożądane. Najczęściej dotyczyły one oczu, miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i żaden przypadek nie był ciężki:

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz następującą klasyfikację częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Układ narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia oka	Bardzo często	Przekrwienie spojówek, świąd oczu, nadmierny wzrost rzęs

	Często	Powierzchniowe punkcikowate zapalenie rogówki, nadżerka rogówki, uczucie pieczenia w oczach, podrażnienie oczu, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie brzegów powiek, pogorszenie ostrości widzenia, astenopia, obrzęk spojówek, uczucie obecności ciała obcego, suchość oczu, ból oczu, światłowstręt, łzawienie, wydzielina z oka, zaburzenia wzroku, zamglone widzenie, zwiększona pigmentacja łączówki, ściemnienie rzęs.
	Niezbyt często	Krwawienie do siatkówki, zapalenie naczyńki, torbielowaty obrzęk płamki, zapalenie łączówki, skurcz powiek, rumień okołoczodołowy
	Częstość nieznana	Zapadnięcie gałek ocznych
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Zaczerwienienie powiek, świąd powiek, pigmentacja skóry wokół oczu
	Niezbyt często	Obrzęk powiek, hirsutyzm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Oslabienie
Badania diagnostyczne	Często	Nieprawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: adr@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Brak jest dostępnych informacji na temat przedawkowania u ludzi; przedawkowanie jest mało prawdopodobne po podaniu produktu do worka spojówkowego.

Jeśli wystąpi przedawkowanie, leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący. W razie przypadkowego połknięcia produktu leczniczego Bimican 0,3 mg/ml mogą być przydatne następujące informacje: w dwutygodniowych badaniach krótkotrwałego podawania doustnego (przez zgłąbniak)

myszom i szczurom, dawki bimatoprostu wynoszące do 100 mg/kg mc./dobę nie spowodowały żadnego działania toksycznego. Dawka ta wyrażona w mg/m² pc. jest przynajmniej 70-krotnie wyższa niż dawka zawarta w jednej butelce produktu leczniczego Bimican 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór przypadkowo przyjęta przez dziecko o masie ciała 10 kg.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne, analogi prostaglandyn; kod ATC: S01EE03.

Mechanizm działania

Mechanizm działania, poprzez który bimatoprost obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe u ludzi, polega na zwiększaniu odpływu cieczy wodnistej oka poprzez siatkę włókien kolagenowych w kącie przesączania oka i nasilanie odpływu drogą naczyniówkowo-twardówkową. Obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego zaczyna się około 4 godzin po pierwszym podaniu leku, a maksymalne działanie osiągnięte jest w ciągu około 8 do 12 godzin. Działanie utrzymuje się przez przynajmniej 24 godziny.

Bimatoprost jest silnym środkiem obniżającym ciśnienie w gałce ocznej. Jest to syntetyczny prostamid, pod względem budowy zbliżony do prostaglandyny F_{2α} (PGF_{2α}), który nie działa przez żaden ze znanych receptorów prostaglandyn. Bimatoprost wybiórczo naśladuje działanie niedawno odkrytych substancji otrzymywanych na drodze biosyntezy, zwanych prostamidami. Jednak dotychczas nie określono jeszcze struktury receptora dla prostamidów.

Podczas 12-miesięcznego stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml w monoterapii u osób dorosłych, w porównaniu do tymololu, średnia wartość zmian w odniesieniu do porannego (08:00) ciśnienia wewnątrzgałkowego wahała się od -7,9 do -8,8 mmHg. Podczas każdej wizyty, średnie dzienne wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego mierzone w 12 - miesięcznym okresie badania różniły się nie więcej niż o 1,3 mmHg w ciągu dnia i nie były nigdy wyższe niż 18,0 mmHg.

Podczas 6-miesięcznego badania klinicznego bimatoprostu 0,3 mg/ml, w porównaniu do latanoprostu, stwierdzono statystycznie znamienne zmniejszenie porannego średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego (w zakresie -7,6 do -8,2 mmHg dla bimatoprostu versus -6,0 do -7,2 mmHg dla latanoprostu) podczas wszystkich wizyt kontrolnych. Przekrwienie spojówek, nadmierny wzrost rzęs i świąd oka były statystycznie znamienne bardziej nasilone w wypadku stosowania bimatoprostu niż latanoprostu. Jednak odsetki przerwanych terapii w związku ze zdarzeniami niepożądanymi były niskie i nie różniły się w stopniu statystycznie znamionym.

W porównaniu do leczenia samym beta-adrenolitykiem, terapia skojarzona: beta-adrenolityk i bimatoprost 0,3 mg/ml, spowodowała obniżenie średnich wartości porannego (08:00) ciśnienia wewnątrzgałkowego od -6,5 do -8,1 mmHg.

Dostępnych jest niewiele danych doświadczalnych dotyczących pacjentów z jaskrą otwartego kąta w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji i jaskrą barwnikową oraz przewlekłą jaskrą zamkniętego kąta po irydotomii.

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na częstość akcji serca i ciśnienie krwi.

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bimatoprostu u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do 18 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bimatoprost przenika dobrze *in vitro* do rogówki i twardówki oka ludzkiego. Po podaniu do oka u dorosłych ogólnoustrojowa ekspozycja na działanie bimatoprostu jest bardzo niska, bez akumulacji w czasie. Po stosowaniu raz na dobę jednej kropli bimatoprostu 0,3 mg/ml do obu oczu przez okres dwóch tygodni, stężenia leku we krwi osiągały wartość szczytową w ciągu 10 minut od chwili podania i obniżały się poniżej dolnego progu wykrywalności (0,025 ng/ml) w ciągu 1,5 godziny od chwili podania. Średnie wartości C_{max} i AUC_{0-24h} były podobne w dniu 7. i 14. i wynosiły odpowiednio około 0,08 ng/ml i 0,09 ng·h/ml, co oznacza, że stałą wartość stężenia bimatoprostu osiągnano w czasie pierwszego tygodnia podawania do oka.

Dystrybucja

Bimatoprost jest umiarkowanie rozmieszczany w tkankach, a ogólnoustrojowa objętość dystrybucji leku w stanie równowagi u ludzi wynosi 0,67 l/kg. W ludzkiej krwi bimatoprost znajduje się głównie w osoczu. Wiązanie bimatoprostu z białkami osocza wynosi około 88%.

Metabolizm

Po podaniu do oka i dotarciu do krążenia, bimatoprost jest głównym związkiem krążącym we krwi. Bimatoprost następnie podlega oksydacji, N-deetylacji i związaniu z kwasem glukuronowym, tworząc różnego rodzaju metabolity.

Eliminacja

Bimatoprost jest eliminowany głównie poprzez przesączanie nerkowe. Prawie 67% dożylną dawkę podanej zdrowym dorosłym ochotnikom było wydalane w moczu, 25% dawki było wydalane z kałem. Okres półtrwania określony po podaniu dożylnym wynosił około 45 minut; całkowity klirens krwi wynosił 1,5 l/h/kg mc.

Liniowość lub nielineowość

Po podaniu bimatoprostu 0,3 mg/ml dwa razy dziennie średnia wartość AUC_{0-24h} bimatoprostu o wartości 0,0634 ng·h/ml u osób w podeszłym wieku (pacjenci 65-letni lub starsi) była znacznie wyższa niż 0,0218 ng·h/ml u zdrowych dorosłych w młodym wieku. Jednak wynik ten nie jest klinicznie istotny, gdyż ekspozycja ogólnoustrojowa zarówno u pacjentów w podeszłym wieku jak i młodych pozostawała bardzo niska po podaniu do oka. Nie występowała akumulacja bimatoprostu we krwi w czasie, a profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów w podeszłym wieku jak i u młodych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych skutki obserwowano jedynie w przypadkach narażenia, które uznano za przekraczające w stopniu wystarczającym maksymalne narażenie człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Podawanie małpom przez okres 1 roku bimatoprostu w stężeniu $\geq 0,3$ mg/ml do worka spojówkowego powodowało wzrost pigmentacji tęczówki i zależne od dawki odwracalne działanie na tkanki wokół oka charakteryzujące się wyraźną górną i (lub) dolną bruzdą i poszerzeniem szpary powiekowej. Nasilenie pigmentacji tęczówki wydaje się być spowodowane zwiększeniem stymulacji wytwarzania melaniny w melanocytach, a nie wzrostem liczby melanocytów. Nie zaobserwowano czynnościowych lub mikroskopowych zmian mających związek z działaniem na tkanki wokół oka, a mechanizm działania powodujący zmiany w tkankach wokół oka nie jest znany.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* bimatoprost nie wykazywał działania mutagennego lub rakotwórczego.

Bimatoprost nie upośledza płodności u szczurów w dawkach do 0,6 mg/kg mc./dobę (co najmniej 103-krotnie wyższych od zalecanej dawki dla ludzi). W badaniach nad rozwojem zarodków lub płodów zaobserwowano u myszy i szczurów poronienie bez wpływu na rozwój płodów przy dawkach, które były odpowiednio przynajmniej 860-krotnie lub 1700-krotnie wyższe niż dawka u ludzi. Dawki te

dawały ogólnoustrojową ekspozycję odpowiednio przynajmniej 33- lub 97-krotnie wyższą niż zamierzona ekspozycja u ludzi. W badaniach około- i pourodzeniowych na szczurach, toksyczność u matek powodowała skrócenie czasu ciąży, obumarcie płodu i obniżała masę ciała potomstwa po dawce $\geq 0,3$ mg/kg mc./dobę (dawki co najmniej 41-krotnie wyższe od zalecanych dawek dla ludzi). Nie miało to wpływu na funkcje neurobehawioralne potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwunastowodny

Kwas cytrynowy jednowodny

Sodu chlorek

Benzalkoniowy chlorek

Kwas solny

Sodu wodorotlenek

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z LDPE z kroplomierzem z LDPE i z zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku. Każda butelka zawiera 3 ml roztworu.

Pudełka tekturowe zawierają 1, 3 lub 6 butelek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

ul. Karolkowa 22/24

01-207 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21628

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.12.2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

04.07.2014 r.

*Charakterystyka Produktu Leczniczego
zgodna z decyzją RMS z dn. 12.06.2014 r. oraz
decyzją Prezesa URPLW MiPB nr UR/ZM/0128/14 z dn. 04.07.2014 r.*