

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bimatoprost Olikla 0,3 mg/ml očná roztoková instilácia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 0,3 mg bimatoprostu.

Jedna kvapka obsahuje približne 9,3 mikrogramov bimatoprostu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jeden ml roztoku obsahuje 0,05 mg benzalkónium-chloridu.

Jeden ml roztoku obsahuje 2,68 mg heptahydrátu hydrogenfosforečnanu sodného, čo zodpovedá 0,95 mg fosforečnanu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očná roztoková instilácia.

Číry, bezfarebný roztok, bez viditeľných častíc.

pH: 6,8 – 7,8

Osmolalita: 290 mOsm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku pri chronickom glaukóme s otvoreným uhlom a očnej hypertenzii u dospelých (ako monoterapia alebo ako doplnková terapia k betablokátorom).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna kvapka do postihnutého oka (očí) jedenkrát denne, podaná večer.

Dávkovanie jedenkrát denne sa nemá prekročiť, pretože častejšie podávanie môže viesť k zoslabeniu účinku na znižovanie vnútroočného tlaku.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť bimatoprostu u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Porucha funkcie pečene a obličiek

Bimatoprost sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene, preto sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou. U pacientov, ktorí v minulosti prekonali mierne závažné ochorenie pečene alebo mali abnormálnu hladinu alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo základnú hodnotu bilirubínu, nemal bimatoprost 0,3 mg/ml, očná roztoková instilácia, žiadne nežiaduce účinky na funkciu pečene počas 24 mesiacov.

Spôsob podávania

Ak sa používa viac ako jeden lokálny očný liek, má sa zachovať medzi každým podaním časový odstup najmenej 5 minút.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Bimatoprost 0,3 mg/ml sa nesmie používať u pacientov, u ktorých bolo v minulosti podozrenie na výskyt nežiaducej reakcie na benzalkóniumchlorid, ktorá viedla k prerušeniu liečby.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Očné

Skôr, ako sa začne s liečbou, musí byť pacient informovaný o možnom vzniku periorbitopatie spôsobenej analógmi prostaglandínu (PAP) a zvýšení pigmentácie dúhovky. Tieto javy boli pozorované v priebehu liečby bimatoprostom. Niektoré z týchto zmien môžu byť trvalé a môžu viesť k narušeniu zorného poľa a k rozdielnemu vzhľadu očí, pokiaľ bolo liečené iba jedno z nich (pozri časť 4.8).

Cystoidný makulárny edém bol hlásený menej často ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) po liečbe bimatoprostom 0,3 mg/ml, očnou instiláciou. Preto sa má bimatoprost používať s opatrnosťou u pacientov so známymi rizikovými faktormi pre makulárny edém (napr. afakickí pacienti, pseudofakickí pacienti s trhlinou zadného puzdra šošovky).

Spontánna reaktivácia predchádzajúceho prenikania do rohovky alebo vzniku očných infekcií bola zriedkavo hlásená pri liečbe bimatoprostom 0,3 mg/ml, očnou roztokovou instiláciou. Bimatoprost sa preto má používať s opatrnosťou u pacientov s predchádzajúcou anamnézou signifikantných vírusových infekcií oka (napr. herpes simplex) alebo uveitídy/iritídy.

Bimatoprost sa neskúmal u pacientov s očnými zápalovými stavmi, neovaskularizáciou, zápalmi, glaukómom so zatvoreným uhlom, kongenitálnym glaukómom a glaukómom s úzkym uhlom.

Kožné

Existuje možnosť, že sa objaví rast vlasov na miestach, kde sa roztok Bimatoprost Olikla dostáva opakovane do styku s pokožkou. Preto je dôležité aplikovať Bimatoprost Olikla podľa pokynov a zabrániť jeho stekaniu na líca alebo iné oblasti pokožky.

Dýchacie

Bimatoprost sa neskúmal u pacientov s poškodenou respiračnou funkciou. Napriek obmedzeným informáciám o pacientoch s anamnézou astmy alebo CHOCHP bola po uvedení lieku na trh hlásená exacerbácia astmy, dyspnoe a CHOCHP, ako aj astma. Frekvencia týchto symptómov nie je známa. Liečba pacientov s CHOCHP, astmou alebo poruchou respiračnej funkcie z dôvodu iných stavov si vyžaduje opatrnosť.

Kardiovaskulárne

Bimatoprost sa neskúmal u pacientov so srdcovou bloádou viac než prvého stupňa alebo nekontrolovaným kongestívnym srdcovým zlyhávaním. Bradykardia alebo hypotenzia boli hlásené pri používaní bimatoprostu 0,3 mg/ml, očnej roztokovej instilácie, v obmedzenom počte. Bimatoprost Olikla sa preto má používať s opatrnosťou u pacientov so známou predispozíciou nízkej srdcovej frekvencie alebo nízkeho krvného tlaku.

Ďalšie informácie

Štúdie bimatoprostu 0,3 mg/ml u pacientov s glaukómom alebo očnou hypertenziou preukázali, že vystavovanie oka viac ako jednej dávke bimatoprostu denne môže oslabiť účinok na znižovanie vnútroočného tlaku (pozri časť 4.5). U pacientov, ktorí používajú bimatoprost s ďalšími analógmi prostaglandínu, sa majú sledovať zmeny vnútroočného tlaku.

Bimatoprost Olikla 0,3 mg/ml očná roztoková instilácia obsahuje konzervačnú látku benzalkóniumchlorid, ktorú môže mäkká kontaktná šošovka absorbovať. Prítomnosť benzalkóniumchloridu môže tiež spôsobiť podráždenie oka alebo zmenu farby mäkkej kontaktnej šošovky. Kontaktné šošovky sa majú pred podaním očnej roztokovej instilácie vybrať a možno ich opäť nasadiť 15 minút po podaní instilácie.

Uvádza sa, že benzalkóniumchlorid, ktorý sa bežne používa ako konzervačná látka v oftalmologických liekoch, spôsobuje bodkovitú keratopatiu a/alebo toxickú ulceróznú keratopatiu. Keďže Bimatoprost Olikla obsahuje benzalkóniumchlorid, vyžaduje sa sledovanie u pacientov so syndrómom suchého oka alebo s možným poškodením rohovky, ktorí liek používajú často alebo dlhodobo.

Existujú hlásenia o výskyte bakteriálnej keratitídy súvisiacej s používaním viacdávkových nádob lokálnych oftalmologických liekov. Tieto nádoby boli neúmyselne kontaminované pacientmi, ktorí vo väčšine prípadov súbežne trpeli očným ochorením. U pacientov s narušeným epiteliálnym povrchom oka je väčšie riziko vzniku bakteriálnej keratitídy.

Pacientov treba poučiť, aby zabránili kontaktu hrotu dávkovacej nádoby s okom alebo okolitými oblasťami, aby nedošlo k poraneniu oka a kontaminácii roztoku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Neočakávajú sa žiadne interakcie u ľudí, pretože systémová koncentrácia bimatoprostu po očnom podaní bimatoprostu 0,3 mg/ml, očnej roztokovej instilácie, je extrémne nízka (menej ako 0,2 ng/ml). Bimatoprost sa biotransformuje početnými enzýmami a cestami, ale v predklinických štúdiách sa nepozoroval žiadny účinok na pečeňové enzýmy, ktoré metabolizujú lieky.

V klinických štúdiách sa bimatoprost používal bez známk interakcií súbežne s množstvom rôznych druhov oftalmologických betablokátorov.

Súbežné použitie Bimatoprostu Olikla s inými antiglaukomatikami ako lokálnymi betablokátormi sa v priebehu doplnkovej liečby glaukómu nehodnotilo.

Existuje možnosť oslabenia účinku analógov prostaglandínu (napr. bimatoprost) na znižovanie vnútroočného tlaku u pacientov s glaukómom alebo očnou hypertenziou pri použití s ďalšími analógmi prostaglandínu (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití bimatoprostu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých maternotoxických dávkach (pozri časť 5.3).

Bimatoprost Olikla sa nemá používať v priebehu gravidity, pokiaľ to nie je bezpodmienečne potrebné.

Dojčenie

Nie je známe, či sa bimatoprost vylučuje do materského mlieka u ľudí. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie bimatoprostu do materského mlieka. Treba sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo nepokračovať v liečbe Bimatoprostom Olikla po zohľadnení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch bimatoprostu na plodnosť u ľudí.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bimatoprost Olikla má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Tak ako pri inej očnej liečbe, ak po podaní nastane prechodné rozmazané videnie, pacient má pred vedením vozidla alebo obsluhou strojov počkať, pokiaľ sa zrak nevyjasní.

4.8 Nežiaduce účinky

V klinických štúdiách sa bimatoprostom 0,3 mg/ml, očnou roztokovou instiláciou, liečilo viac ako 1 800 pacientov. Kombinácie najčastejšie hlásených nežiaducich udalostí spojených s liečbou z III. fázy monoterapie a doplnkového použitia bimatoprostu 0,3 mg/ml, očnej roztokovej instilácie, boli: rast rias až u 45 % pacientov v prvom roku s incidenciou nových hlásení zníženou na 7 % pri 2 rokoch a na 2 % pri 3 rokoch, hyperémia spojoviek (väčšinou v náznakoch alebo mierna a jej charakter sa považuje za nezápalový) až u 44 % pacientov v prvom roku s incidenciou nových hlásení zníženou na 13 % pri 2 rokoch a na 12 % pri 3 rokoch a svrbenie očí až u 14 % pacientov v prvom roku s incidenciou nových hlásení zníženou na 3 % pri 2 rokoch a na 0 % pri 3 rokoch. Menej ako 9 % pacientov prerušilo liečbu kvôli akejkoľvek nežiaducej udalosti v prvom roku s incidenciou ďalších prerušení 3 % pri 2 a 3 rokoch.

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené v priebehu klinických štúdií s bimatoprostom 0,3 mg/ml, očnou roztokovou instiláciou, alebo v období po uvedení lieku na trh. Väčšina z nich boli očné, mierne až stredne závažné, žiadna z nich nebola závažná.

Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov) nežiaduce reakcie sú uvedené v Tabuľke 1 podľa systémovej klasifikácie orgánov. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Bolesť hlavy
	Menej časté	Závraty
<i>Poruchy oka</i>	Veľmi časté	Hyperémia spojoviek, svrbenie oka, rast rias, periorbitopatia spôsobená analógmi prostaglandínu
	Časté	Superficiálna bodkovitá keratitída, erózia rohovky, pálenie oka, podráždenie oka, alergická konjunktivitída, blefaritída, zhoršenie zrakovéj ostrosti, astenopia, spojivkový edém, pocit cudzieho telesa, suchosť oka, bolesť oka, fotofóbia, slzenie, výtok z oka, zrakové poruchy/rozmazané videnie, zvýšená pigmentácia dúhovky, stmavnutie rias, erytém viečok, svrbenie viečok
	Menej časté	Retinálna hemorágia, uveitída, cystoidný makulárny edém, iritída, blefarospazmus, retrakcia viečok, periorbitálny erytém, edém viečok
	Neznáme	Okulárny diskomfort
<i>Poruchy ciev</i>	Časté	Hypertenzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Neznáme	Astma, exacerbácia astmy, exacerbácia CHOCHP a dyspnoe
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Menej časté	Nevôľnosť
	Časté	Pigmentácia pokožky v okolí oka

<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Menej časté	Hirzutizmus
	Neznáme	Zmena sfarbenia kože (periokulárnej)
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Menej časté	Asténia
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	Časté	Abnormálny test funkcií pečene
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Neznáme	Hypersenzitívna reakcia vrátane prejavov a symptómov očnej alergie a alergickej dermatitídy

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Periorbitopatia spôsobená analógmi prostaglandínu (PAP)

Analógy prostaglandínu, vrátane Bimatoprostu Olikla 0,3 mg/ml môžu vyvolať periorbitálne lipodystrofické zmeny, ktoré môžu viesť k prehĺbeniu ryhy očného viečka, ptóze, enoftalmu, retrakcii očného viečka, k involúcii dermatochalázy a odhaleniu skléry v spodnej časti oka. Zmeny sú zvyčajne nepatrné, môžu sa vyskytnúť už jeden mesiac po zahájení liečby Bimatoprostom Olikla 0,3 mg/ml a hoci si to pacient nemusí uvedomovať, môžu narušiť zorné pole. PAP sa spája aj s hyperpigmentáciou alebo zmenou sfarbenia kože v okolí oka a hypertrichózou. Zaznamenalo sa však, že po ukončení liečby alebo prechode na alternatívnu liečbu sú tieto zmeny čiastočne alebo úplne reverzibilné.

Hyperpigmentácia dúhovky

Hyperpigmentácia dúhovky je pravdepodobne trvalá. Zmeny pigmentácie spôsobuje zvýšený obsah melanínu v melanocytoch, a nie zvýšenie počtu melanocytov. Dlhodobé účinky hyperpigmentácie dúhovky nie sú známe. Zmeny farby dúhovky zaznamenané pri podávaní bimatoprostu do oka nemusia byť pozorované počas niekoľkých mesiacov až rokov. V typickom prípade sa hnedá pigmentácia okolo zrenice koncentricky rozprestiera smerom k obvodu dúhovky a celá dúhovka alebo jej časti môžu viac zhnednúť. Zdá sa, že táto liečba neovplyvňuje výskyt név ani pieh na dúhovke. Výskyt hyperpigmentácie dúhovky po 12 mesiacoch používania bimatoprostu 0,1 mg/ml očnej roztokovej instilácie bol 0,5 %. Výskyt po 12 mesiacoch používania bimatoprostu 0,3 mg/ml očnej roztokovej instilácie bol 1,5 % (pozri tabuľku 1 v časti 4.8) a v priebehu nasledujúcich 3 rokov liečby sa nezvýšil.

Nežiaduce reakcie hlásené pri používaní očných instilácií obsahujúcich fosforečnany

V súvislosti s používaním očných kvapiek obsahujúcich fosforečnany boli veľmi zriedkavo u niektorých pacientov so závažne poškodenými rohovkami hlásené prípady kalcifikácie rohovky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania a nie je pravdepodobné, že by po podaní do oka nastali.

Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, liečba má byť symptomatická a podporná. Ak sa bimatoprost náhodne požije, môžu byť užitočné nasledujúce informácie: počas dvojtýždňových štúdií u potkanov a myší perorálne dávky až do 100 mg/kg/deň nespôsobili žiadnu toxicitu. Táto dávka vyjadrená v mg/m² je najmenej 70-krát vyššia ako náhodne požitá dávka v jednej fľaši bimatoprostu 0,3 mg/ml, očnej roztokovej instilácie, pre 10 kg dieťa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologiká, analógy prostaglandínov, ATC kód: S01EE03.

Mechanizmus účinku

Mechanizmom účinku, ktorým bimatoprost redukuje vnútroočný tlak u ľudí, je zvýšený odtok vnútroočnej tekutiny trabekulárnou trávčinou a zvýšený odtok uveosklerálnou cestou. Znižovanie vnútroočného tlaku začína približne 4 hodiny po prvom podaní a maximálny účinok sa dosahuje približne v rámci 8 až 12 hodín. Účinok pretrváva najmenej 24 hodín.

Bimatoprost je silné očné hypotenzívum. Je to syntetický prostamid, štrukturálne blízky prostaglandínu F_{2α} (PGF_{2α}), ktorý neúčinkuje cestou žiadnych známych prostaglandínových receptorov. Bimatoprost selektívne napodobuje účinok novoobjavených biosyntetizovaných látok nazývaných prostamidy. Avšak prostamidové receptory neboli ešte doteraz štrukturálne identifikované.

V priebehu 12-mesačnej monoterapie s bimatoprostom 0,3 mg/ml u dospelých je v porovnaní s timololom priemerná zmena v rannej (08:00) základnej hodnote vnútroočného tlaku v rozmedzí od -7,9 do -8,8 mmHg. Priemerné denné hodnoty vnútroočného tlaku, merané pri každej návšteve po celú dobu 12 mesačnej štúdie, sa nelíšili o viac ako 1,3 mmHg v priebehu dňa a nikdy neboli vyššie ako 18,0 mmHg.

V 6-mesačnej klinickej štúdii s bimatoprostom 0,3 mg/ml oproti latanoprostu, štatisticky lepšia redukcia v rannej priemernej hodnote vnútroočného tlaku (v rozmedzí od -7,6 do -8,2 mmHg pre bimatoprost oproti -6,0 až -7,2 mmHg pre latanoprost) bola zistená pri všetkých návštevách počas štúdie. Hyperémia spojoviek, rast očných rias a svrbenie oka boli štatisticky podstatne vyššie s bimatoprostom ako s latanoprostom, avšak miery prerušenia kvôli nežiaducim účinkom boli nízke, so žiadnou štatisticky významnou odlišnosťou.

V porovnaní s liečbou samotnými betablokátormi znížila doplnková terapia betablokátor plus bimatoprost 0,3 mg/ml ranný (08:00) priemerný vnútroočný tlak o -6,5 až -8,1 mmHg.

U pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom, s pseudoexfoliatívnym a pigmentovým glaukómom a u pacientov s glaukómom s chronicky zatvoreným uhlom s uskutočnenou iridotómiou sú obmedzené skúsenosti.

V klinických skúšaní sa nepozoroval žiadny klinicky relevantný účinok na srdcovú frekvenciu a krvný tlak.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť bimatoprostu u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Bimatoprost *in vitro* veľmi dobre penetruje cez ľudskú rohovku a skléru. Po očnom podaní u dospelých je systémová expozícia bimatoprostu veľmi nízka bez akumulácie v priebehu doby používania. Pri podávaní jedenkrát denne po jednej kvapke bimatoprostu 0,3 mg/ml do oboch očí počas dvoch týždňov sa dosiahla vrcholová koncentrácia v krvi v priebehu 10 minút po podaní a následne klesla pod najnižšiu detekovateľnú hodnotu (0,025 ng/ml) v priebehu 1,5 hodiny po podaní. Priemerné C_{max} a AUC_{0-24hod.} hodnoty boli 7. a 14. deň podobné, približne 0,08 ng/ml a 0,09 ng•hod/ml, v danom poradí, čo ukazuje, že rovnovážny stav koncentrácie bimatoprostu sa dosiahol v priebehu prvého týždňa podávania do oka.

Distribúcia

Bimatoprost je mierne distribuovaný do telesných tkanív a systémový distribučný objem bol v rovnovážnom stave 0,67 l/kg. V ľudskej krvi zostáva bimatoprost predovšetkým v plazme. Väzba bimatoprostu na plazmatické bielkoviny je približne 88 %.

Biotransformácia

Hneď ako po očnom podaní dosiahne systémovú cirkuláciu, je bimatoprost hlavnou cirkulujúcou časťou v krvi. Bimatoprost následne podlieha oxidácii, N-deetylácii a glukoronidácii a vytvára rôzne druhy metabolitov.

Eliminácia

Bimatoprost je primárne eliminovaný obličkami, až 67 % z intravenózne dávky podanej zdravým dospelým dobrovoľníkom sa vylúčilo močom, 25 % dávky sa vylúčilo stolicou. Polčas eliminácie určený po intravenóznom podaní bol približne 45 minút. Celkový klírens v krvi bol 1,5 l/hod/kg.

Charakteristiky u starších pacientov

U starších pacientov (osoby vo veku 65 rokov alebo staršie) pri dávkovaní bimatoprostu 0,3 mg/ml dvakrát denne bola priemerná hodnota $AUC_{0-24\text{hod.}}$ 0,0634 ng•hod/ml bimatoprostu, čo je podstatne viac ako 0,0218 ng•hod/ml u mladých zdravých dospelých. Toto zistenie však nie je klinicky relevantné, pretože systémová expozícia starších i mladších osôb je pri očnom podávaní veľmi nízka. Nenastala akumulácia bimatoprostu v krvi v priebehu doby používania a bezpečnostný profil pre starších i mladých pacientov je podobný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Očné podávanie bimatoprostu opiciam v koncentrácii $\geq 0,3$ mg/ml denne počas 1 roka spôsobilo zvýšenie pigmentácie dúhovky a reverzibilný, od dávky závislý periokulárny efekt, charakterizovaný viditeľnou hornou a/alebo dolnou ryhou a rozšírením palpebrálnej štrbiny. Zdá sa, že zvýšenie pigmentácie dúhovky je spôsobené zvýšenou stimuláciou produkcie melanínu v melanocytoch a nie zvýšením počtu melanocytov. Žiadne funkčné ani mikroskopické zmeny vo vzťahu k periokulárnemu efektu neboli pozorované, mechanizmus účinku vzniku periokulárnych zmien nie je známy.

Bimatoprost nebol v sérii *in vitro* a *in vivo* štúdií mutagénny ani karcinogénny.

Bimatoprost nepoškodzoval fertilitu u potkanov až do dávky 0,6 mg/kg/deň (najmenej 103-násobok predpokladanej expozície u ľudí). V embryo/fetálnych vývojových štúdiách boli pozorované aborty, ale nie účinky na vývoj myši a potkanov pri dávkach, ktoré boli najmenej 860-krát alebo 1700-krát vyššie ako dávka u ľudí, v danom poradí. Tieto dávky viedli k systémovej expozícii najmenej 33 alebo 97-krát vyššej, v danom poradí, ako je predpokladaná expozícia u ľudí. V peri/postnatálnych štúdiách u potkanov spôsobila materská toxicita redukcii gestačného času, fetálnu smrť a zníženie telesnej hmotnosti mláďat o $\geq 0,3$ mg/kg/deň (najmenej 41-krát vyššia ako predpokladaná expozícia u ľudí). Neurobehaviorálne funkcie potomkov neboli postihnuté.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzalkónium-chlorid, roztok
chlorid sodný
hydrogenfosforečnan sodný, heptahydrát
kyselina citrónová, monohydrát

kyselina chlorovodíková alebo hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

4 týždne po prvom otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela nepriehľadná fľaška z polyetylénu s nízkou hustotou pre očnú instiláciu obsahujúca 3 ml oftalmologického roztoku, uzatvorená bielym nepriehľadným LDPE kvapkadlom a bielym HDPE/LDPE viečkom s ochranným uzáverom.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balenia: škatule obsahujúce 1 alebo 3 fľašky po 3 ml roztoku.

Jedna 3 ml fľaška obsahuje približne 97 kvapiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Olikla s.r.o., Náměstí Smiřických 42, 281 63 Kostelec nad Černými lesy, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0330/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. októbra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023