

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bimatoprost Gxmed 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 0,3 mg bimatoprost.

Eén druppel oplossing bevat 9 µg bimatoprost

Hulpstof met bekend effect:

Eén ml oplossing bevat 0,05 mg benzalkoniumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing.

Heldere, kleurloze, sterilele oplossing, bijna vrij van deeltjes
pH 6,5 tot 7,5, Osmolaliteit 280 tot 340 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vermindering van verhoogde intraoculaire druk in chronisch open kamerhoek glaucoom en oculaire hypertensie bij volwassenen (als monotherapie of als aanvullende behandeling met bètablokkers).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is eenmaal daags één druppel in het (de) aangetaste oog (ogen), 's avonds toegediend. De eenmaal daagse dosis mag niet worden overschreden aangezien frequentere toediening het effect van de intraoculaire drukverlaging kan verminderen.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van Bimatoprost Gxmed bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Gebruik bij lever- en nierfunctiestoornissen:

Bimatoprost Gxmed is niet onderzocht bij patiënten met nier- of matige tot ernstige leverfunctiestoornissen en dient daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij dergelijke patiënten. Bij patiënten met een geschiedenis van milde leveraandoening of abnormale alanine aminotransferase (ALAT), aspartate aminotransferase (ASAT) en/of bilirubine baseline, had bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing gedurende 24 maanden geen nadelig effect op de leverfunctie.

Wijze van toediening

Voor oculair gebruik

Wanneer er meer dan één topisch oftalmisch geneesmiddel wordt gebruikt, dient tussen de verschillende toedieningen minstens 5 minuten wachttijd te zitten.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Voor Bimatoprost 0,3 mg/ml bestaat een contra-indicatie voor patiënten bij wie in het verleden een negatieve reactie op benzalkoniumchloride is vermoed waardoor het gebruik ervan is gestopt.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oculair

De patiënten dienen vóór de start van de behandeling geïnformeerd te worden over de mogelijkheid van periorbitopathie bij prostaglandine-analogen (PAP) en van versterkte irispigmentatie, aangezien dit is waargenomen tijdens behandeling met Bimatoprost. Een aantal van deze veranderingen kan permanent zijn en kan er toe leiden dat verminderd gezichtsveld en verschillen in uiterlijk tussen de ogen ontstaan wanneer er maar één oog wordt behandeld (zie rubriek 4.8).

Cystoïd maculair oedeem is soms gerapporteerd ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) na het gebruik van bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels. Bimatoprost Gxmed dient daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten waarvan risicofactoren voor maculair oedeem (bijvoorbeeld afakische patiënten, pseudofakische patiënten met een gescheurd posterior lenskapsel) bekend zijn.

Er zijn zeldzame spontane gevallen gemeld van reactivering van eerdere cornea infiltraten of oculaire infecties in combinatie met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing. Bimatoprost Gxmed dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van significante oculaire virusinfecties (bijvoorbeeld herpes simplex) of uveïtis/iritis.

Bimatoprost is niet onderzocht bij patiënten met inflammatoire oculaire aandoeningen, neovasculair, inflammatoir, geslotenkamerhoekglaucoom, congenitaal glaucoom of nauwekamerhoekglaucoom.

Huid

Het is mogelijk dat zich haargroei ontwikkelt op plaatsen waar bimatoprost oplossing bij herhaling in contact komt met de huid. Daarom is het belangrijk om Bimatoprost Gxmed volgens de instructie aan te brengen en te voorkomen dat het over de wang of een ander stuk huid loopt.

Luchtwegen

Bimatoprost is niet onderzocht bij patiënten met een verstoorde ademhalingsfunctie. Hoewel er beperkte informatie beschikbaar is over patiënten met een voorgeschiedenis van astma of COPD, zijn er in de ervaring na het in de handel brengen zowel meldingen van exacerbatie van astma, dyspneu en COPD als eldingen van astma ontvangen. De frequentie van deze symptomen is niet bekend.

Patiënten met COPD, astma of een vanwege andere aandoeningen verstoorde ademhalingsfunctie dienen met voorzichtigheid te worden behandeld.

Cardiovasculair

Bimatoprost is niet onderzocht bij patiënten met een hartblokkade die ernstiger is dan eerstegraads of ongecontroleerd congestief hartfalen. Er is een beperkt aantal spontane gevallen van bradycardie of hypotensie in combinatie met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing gemeld. Bimatoprost Gxmed dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met aanleg voor een lage hartslag of lage bloeddruk.

Overige informatie

In onderzoeken met bimatoprost 0,3 mg/ml bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie is aangetoond dat vaker blootstellen van het oog aan meer dan één dosis bimatoprost per dag het IOP-verlagende effect kan verkleinen (zie rubriek 4.5). Patiënten die Bimatoprost Gxmed gebruiken met andere prostaglandine-analogen moeten worden gecontroleerd op veranderingen in intraoculaire druk.

Bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing bevatten het conserveringsmiddel benzalkoniumchloride, dat door zachte contactlenzen kan worden geabsorbeerd en kan de kleur van de contactlenzen veranderen.

Benzalkoniumchloride is irriterend voor de ogen, symptomen van droge ogen en kan de traanfilm en het hoornvliesoppervlak beïnvloeden. Moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met droge ogen en bij patiënten waarbij het hoornvlies kan worden aangetast. Patiënten moeten worden gecontroleerd in geval van langdurig gebruik.

Van benzalkoniumchloride, dat over het algemeen gebruikt wordt als conserveringsmiddel in oogproducten, werd gemeld dat het punctaat keratopathie en/of toxische ulceratieve keratopathie zou kunnen veroorzaken. Aangezien Bimatoprost Gxmed benzalkoniumchloride bevat is controle vereist bij frequent of langdurig gebruik bij patiënten met droge ogen of wanneer de cornea gecompromitteerd is.

Er zijn meldingen van bacteriële keratitis die in verband zijn gebracht met het gebruik van verpakkingen met meervoudige doses van topische oftalmische geneesmiddelen. Die verpakkingen waren onopzettelijk gecontamineerd door patiënten die, in de meeste gevallen, gelijktijdig leden aan een oculaire aandoening. Patiënten met een verstoring van het oculaire epitheeloppervlak lopen een groter risico om bacteriële keratitis te ontwikkelen.

De tip van de fles mag niet in contact komen met het oog, omliggende structuren, vingers of andere oppervlakken, om te voorkomen dat de oplossing gecontamineerd raakt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Er worden bij de mens geen interacties verwacht, daar systemische concentraties van bimatoprost extreem laag zijn (minder dan 0,2 ng/ml) na oculair gebruik van bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing.

Bimatoprost wordt biochemisch afgebroken via enkele van meerdere enzymen en afbraakwegen en in preklinische studies zijn geen effecten op hepatische enzymen, die geneesmiddelen metaboliseren, waargenomen.

In klinische studies werd bimatoprost gelijktijdig gebruikt met een aantal verschillende bètablokkerende oftalmica zonder aanwijzingen van interacties.

Gelijktijdig gebruik van Bimatoprost Gxmed en antiglaucommiddelen anders dan topische bètablokkers is niet geëvalueerd tijdens aanvullende glaucomtherapie.

Er bestaat een risico op het verkleinen van het IOP-verlagend effect van prostaglandine-analogen (zoals bimatoprost) bij patiënten met glaucom of oculaire hypertensie bij gebruik met andere prostaglandine-analogen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van bimatoprost bij zwangere vrouwen. Uit studies op dieren is bij toediening van hoge, voor de moeder toxische doses reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Bimatoprost Gxmed mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt wanneer het duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Het is onbekend of bimatoprost wordt uitgescheiden in menselijk moedermelk. Studies op dieren hebben de uitscheiding van bimatoprost in moedermelk aangetoond. Een beslissing om de borstvoeding stop te zetten of om de therapie met Bimatoprost Gxmed stop te zetten dient te worden genomen, rekening houdend met de voordelen van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de therapie voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van bimatoprost op de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bimatoprost Gxmed heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zoals met alle oculaire behandelingen, wanneer na toediening kortstondig een wazig zicht optreedt, moet de patiënt wachten tot het zicht beter is alvorens te gaan rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bij klinische studies zijn meer dan 1.800 patiënten behandeld met Bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing. Wanneer de gegevens van Fase III monotherapie en aanvullend gebruik van Bimatoprost oogdruppels 0,3 mg/ml, oplossing worden gecombineerd, zijn de meest gemelde en aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen: groei van wimpers bij maximaal 45% in het eerste jaar met de incidentie van nieuwe gevallen afnemend tot 7% na 2 jaar en 2% na 3 jaar, conjunctivale hyperemie (meest zeer licht tot mild en waarschijnlijk van een niet-inflammatoire aard) bij maximaal 44% in het eerste jaar met de incidentie van nieuwe gevallen afnemend tot 13% na 2 jaar en 12% na 3 jaar en oculaire pruritus bij maximaal 14% van de patiënten in het eerste jaar met de incidentie van nieuwe gevallen afnemend tot 3% na 2 jaar en 0% na 3 jaar. Minder dan 9% van de patiënten zijn gestopt in verband met bijwerkingen in het eerste jaar met de incidentie van additioneel staken door de patiënt van 3% na zowel 2 als na 3 jaar.

De volgende bijwerkingen werden gemeld tijdens klinische studies met Bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels oplossing, of in de postmarketingperiode. De meeste waren oculair, mild tot matig en geen ervan waren ernstig:

Zeer vaak $\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) bijwerkingen worden voorgesteld volgens Systeem/Orgaanklasse in tabel 1. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Niet bekend	Overgevoelighedsreactie, waaronder tekenen en symptomen van oogallergie en allergische dermatitis
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid
<i>Oogaandoeningen</i>	Zeer vaak	Conjunctivale hyperemie, oculaire pruritus, groei van wimpers, Periorbitopathie bij prostaglandine-analogen
	Vaak	Oppervlakkige keratitis punctata, corneale erosie, oculair branden, irritatie van de ogen, allergische conjunctivitis, blefaritis, verslechtering van visuele scherpte, asthenopie, conjunctivaal oedeem, vreemdlichaamgevoel, oculaire droogte, oogpijn, fotofobie, tranen, oogafscheiding, gezichtsstoornis/wazig zien, versterkte irispigmentatie, donker worden van wimpers, ooglid-erytheem, ooglidpruritus

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
	Soms	Retinale bloeding, uveïtis, cystoid maculair oedeem, iritis, blefarospasme, ooglidretractie, periorbitaal erytheem, ooglidoedeem
	Niet bekend	Oculair ongemak
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Vaak	Hypertensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas-en mediastinumaandoeningen</i>	Niet bekend	Astma, exacerbatie van astma, exacerbatie van COPD, dyspneu
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Soms	Misselijkheid
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Vaak	Pigmentatie van perioculaire huid
	Soms	Hirsutisme,
	Niet bekend	Huidverkleuring (perioculair)
<i>Algemene aandoeningen toedieningsplaatsstoornissen</i>	Soms	Asthenie
<i>Onderzoeken</i>	Vaak	Afwijkende leverfunctietest

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Periorbitopathie bij prostaglandine-analogen (PAP)

Prostaglandine-analogen, waaronder Bimatoprost kunnen periorbitale lipodystrofische veranderingen induceren, wat kan leiden tot dieper worden van de sulcus van het ooglid ptosis van het ooglid, enoftalmie, terugtrekking van het ooglid, involutie van dermatochalasia en zichtbaarheid van onderste sclera. De veranderingen zijn meestal mild en kunnen al binnen een maand na start van de behandeling met Bimatoprost optreden en kunnen ook leiden tot verminderd gezichtsveld, zelfs bij gebrek aan herkenning door de patiënt. PAP hangt ook samen met perioculaire hyperpigmentatie of verkleuring en hypertrichose. Alle veranderingen zijn gedeeltelijk of volledig reversibel gebleken bij stopzetting van de behandeling of overschakelen op alternatieve behandelingen.

Irishyperpigmentatie

Versterkte irispigmentatie is waarschijnlijk permanent. De verandering in pigmentatie is eerder het gevolg van verhoogde melanine-inhoud in de melanocyten dan van een verhoging van het aantal melanocyten. De effecten op lange termijn van versterkte irispigmentatie zijn niet bekend. Veranderingen in iriskleur zoals die zijn waargenomen bij gebruik van oftalmische toediening van bimatoprost kunnen een aantal maanden tot jaren onopgemerkt blijven. De bruine pigmentatie rond de pupil verspreidt zich doorgaans concentrisch richting de buitenkant van de iris en zo kan de gehele iris of kunnen delen ervan min of meer bruin worden. Naevi noch sproeten van de iris lijken te worden beïnvloed door de behandeling. Na 12 maanden bedroeg de incidentie van irishyperpigmentatie met bimatoprost 0,1 mg/ml oogdruppels (oplossing) 0,5%. Na 12 maanden bedroeg de incidentie met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels (oplossing) 1,5% (zie rubriek 4.8 tabel 2) en deze werd niet hoger gedurende de 3 jaar daaropvolgende behandeling.

Bijwerkingen gemeld met fosfaathoudende oogdruppels:

Bij sommige patiënten met significant beschadigd hoornvlies werden zeer zelden gevallen van corneale calcificaties gemeld in samenhang met het gebruik van fosfaathoudende oogdruppels.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd en het is onwaarschijnlijk dat het optreedt na oculair gebruik.

Bij overdosering dient de behandeling symptomatisch en ondersteunend te zijn. Wanneer Bimatoprost Gxmed per ongeluk wordt ingenomen, kan de volgende informatie nuttig zijn: bij twee weken durende studies op ratten en muizen hebben orale doses van maximaal 100 mg/kg/dag geen toxiciteit opgeleverd. Deze dosis, uitgedrukt als mg/m², is minstens 70 maal hoger dan een onopzettelijke inname van de volledige inhoud van een fles Bimatoprost Gxmed 0,3 mg/ml voor éénmalig gebruik bij een kind van 10 kg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:
Oftalmologica, prostaglandine-analogen, ATC-code: S01EE03.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme via welke bimatoprost de intraoculaire druk bij mensen vermindert is door de uitstroming van het waterig vocht door het trabeculaire netwerk te verhogen en de uveosclerale uitstroming te versterken. De verlaging van de intraoculaire druk start ongeveer 4 uur na de eerste toediening en het maximale effect wordt binnen ongeveer 8 tot 12 uur bereikt. De duur van het effect wordt gedurende minstens 24 uur in stand gehouden.

Bimatoprost is een krachtig oculair hypotensief middel. Het is een synthetisch prostamide, qua structuur gerelateerd aan prostaglandine F_{2α} (PGF_{2α}), die zijn werking niet uitoefent via enig bekende prostaglandine receptor. Bimatoprost bootst selectief de effecten na van nieuw ontdekte op biotechnologische wijze gesynthetiseerde stoffen genaamd prostamides. De prostamide receptor is echter qua structuur nog niet geheel opgehelderd.

Gedurende 12 maanden monotherapie behandeling van volwassenen met Bimatoprost 0,3 mg/ml, versus timolol, varieerde de gemiddelde verandering van de uitgangspositie in de ochtend (08:00) intraoculaire druk van -7,9 tot -8,8 mm Hg. Op enig moment schommelden de gemiddelde diurnale IOP waarden gemeten over de 12-maanden studie periode met niet meer dan 1,3 mm Hg over de dag en waren nooit groter dan 18,0 mm Hg.

In een 6-maands klinische studie met Bimatoprost 0,3 mg/ml, versus latanoprost, werd een statistisch superieure reductie in gemiddelde ochtend IOP variërend van -7,6 tot -8,2 mm Hg voor bimatoprost versus -6,0 tot -7,2 mm Hg voor latanoprost) waargenomen bij elk bezoek gedurende de gehele studie. Conjunctivale hyperemie, groei van oogwimpers en jeuk in het oog waren statistisch significant hoger voor bimatoprost dan voor latanoprost, echter, stakingscijfers als gevolg van bijwerkingen waren laag en niet statistisch significant verschillend.

Vergeleken met de behandeling met alleen bètablokkers, verlaagt adjunctieve therapie met bètablokkers en Bimatoprost 0,3 mg/ml de gemiddelde oculaire druk in de ochtend (08:00) met -6,5 tot -8,1 mm Hg.

Er is beperkte beschikbare ervaring met patiënten met open kamerhoek glaucoom met pseudo-exfoliatief en pigmentair glaucoom en chronisch gesloten kamerhoek glaucoom met patente iridotomie. Tijdens klinische studies zijn er geen klinisch relevante effecten opgemerkt op hartslag en bloeddruk.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Bimatoprost Gxmed bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bimatoprost penetreert de menselijke cornea en sclera goed *in vitro*. Na oculair gebruik bij volwassenen is de systemische blootstelling van bimatoprost zeer laag zonder ophoping na verloop van tijd. Na oculaire toediening, eenmaal daags van één druppel Bimatoprost 0,3 mg/ml in beide ogen, gedurende twee weken, piekten de bloedconcentraties binnen 10 minuten na dosering en daalden tot onder de detectielimiet (0,025 ng/ml) binnen 1,5 uur na toediening. De gemiddelde C_{max} en $AUC_{0-24 \text{ uur}}$ waarden waren gelijk respectievelijk op dag 7 en 14 bij ongeveer 0,08 ng/ml en 0,09 ng•u/ml, hetgeen erop wijst dat een constante concentratie van bimatoprost werd bereikt tijdens de eerste week van oculair gebruik.

Distributie

Bimatoprost wordt matig verdeeld in lichaamsweefsels en het systemische distributievolume bij de mens in steady-state was 0,67 l/kg. In menselijk bloed is bimatoprost voornamelijk in het plasma aanwezig. De plasma-eiwitbinding van bimatoprost is ongeveer 88%.

Biotransformatie

Bimatoprost is de belangrijkste in het bloed circulerende vorm zodra het de systemische circulatie bereikt na oculaire toediening. Bimatoprost ondergaat dan oxidatie, N-de-ethylering en glucuronidering onder vorming van een grote verscheidenheid aan metabolieten.

Eliminatie

Bimatoprost wordt primair uitgescheiden door middel van nierexcretie, tot maximaal 67% van een intraveneuze dosis toegediend aan gezonde volwassen vrijwilligers werd uitgescheiden in de urine, 25% van de dosis werd uitgescheiden via de faeces. De eliminatiehalfwaardetijd, bepaald na intraveneuze toediening, was ongeveer 45 minuten; de totale bloedklaring was 1,5 l/u/kg.

Kemmerken bij oudere patiënten

Na tweemaal daagse dosering van Bimatoprost 0,3 mg/ml is de gemiddelde AUC_{0-24u} waarde van 0,0634 ng•u/ml bimatoprost bij bejaarden (patiënten van 65 jaar of ouder) aanzienlijk hoger dan 0,0218 ng•u/ml bij jonge gezonde volwassenen. Deze bevinding is echter niet klinisch relevant daar systemische blootstelling voor zowel bejaarden als jonge patiënten zeer laag bleef als gevolg van oculair gebruik. Na verloop van tijd was er geen accumulatie van bimatoprost in het bloed en het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar bij bejaarden en jonge patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling, die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden.

Open die gedurende 1 jaar oculair bimatoprost is toegediend in een concentratie van $\geq 0,3$ mg/ml per dag hadden een verhoging in irispigmentatie en reversibele dosis-gerelateerde perioculaire effecten gekenmerkt door een verbreding van de boven- en/of ondersulcus en verbreding van de palpebrale fissurae. De verhoogde irispigmentatie blijkt te worden veroorzaakt door een verhoogde stimulatie van melanine productie in de melanocyten, en niet door een verhoging van het aantal melanocyten. Er zijn geen functionele of microscopische veranderingen in verband met perioculaire effecten opgemerkt en het werkingsmechanisme voor de opgemerkte perioculaire veranderingen is onbekend.

In een serie *in-vitro*- en *in-vivo* studies was bimatoprost niet mutageen of carcinogeen.

Bimatoprost had geen invloed op de vruchtbaarheid van ratten tot maximale doses van 0,6 mg/kg/dag (minstens 103 keer de geplande menselijke blootstelling). In onderzoeken van embryo/foetus-ontwikkeling bij muizen en ratten, bij doses die respectievelijk, minstens 860 keer tot 1700 keer hoger waren dan de dosis in de mens, werd abortus wel maar werden effecten op de ontwikkeling niet, waargenomen. Deze doses

resulteren in een systemische blootstelling die tenminste 33 of 97 keer zo hoog is dan de voorgenomen menselijke blootstelling. Bij peri-/postnatale studies bij ratten heeft maternale toxiciteit van de moeder geleid tot verkorte gestatietijd, foetusdood, en afgenomen lichaamsgewicht van jongen bij een dosering van $\geq 0,3$ mg/kg/dag (minstens 41 keer hoger dan de voorgenomen blootstelling bij de mens). Neurologische gedragsfuncties werden niet aangetast.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumwaterstoffosfaat, 12-
hydraat Citroenzuur, monohydraat
Natriumchloride
Benzalkoniumchloride
Zoutzuur of natriumhydroxide (voor aanpassing
pH) Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.
Na opening 4 weken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte, opake LDPE-flessen met een witte, opake LDPE druppelaar en een witte, opake HDPE fraudebestendige schroefdop. Ieder flesje bevat 3 milliliter oplossing.

Verpakking met 1, 3 of 6 flessen

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GxMed Healthcare Group, S.L.
Av. Corts Catalanes 8
08173 Sant Cugat del Valles
Barcelona
Spanje

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 112510

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

14 november 2013 / 8 september 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4, 4.8: 28 februari 2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>