

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Birmost, 0,3 mg/mL, kapi za oči, rastvor

INN: bimatoprost

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedan mL rastvora sadrži 0,3 mg bimatoprost.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:  
Jedan mL rastvora sadrži 0,05 mg benzalkonijum-hlorida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Kapi za oči, rastvor.  
Bistar, bezbojan rastvor.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Snižavanje povišenog intraokularnog pritiska kod hroničnog glaukoma otvorenog ugla i okularne hipertenzije kod odraslih (kao monoterapija ili kao dodatna terapija beta-blokatorima).

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### Doziranje

Preporučena doza je jedna kap u obolelo oko (oči), jednom dnevno primenjena uveče. Doza leka ne sme preći jednu dnevno, s obzirom na to da učestalija primena leka može smanjiti efekat snižavanja intraokularnog pritiska.

##### *Pedijatrijska populacija:*

Bezbednost i efikasnost leka Birmost kod dece starosti od 0 do 18 godina nisu još ustanovljene.

##### Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre i bubrega:

Lek Birmost nije ispitivan kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre i stoga se treba primenjivati sa oprezom kod ovih pacijenata. Kod pacijenata koji su u svojoj istoriji bolesti imali blago oboljenje jetre ili imali abnormalne vrednosti alanin aminotransferaze (ALT), asparat aminotransferaze (AST) i/ili bilirubina na početku lečenja, primena rastvora bimatoprost 0,3 mg/mL, kapi za oči, tokom 24 meseca, nije dovela do pojave neželjenih dejstava koja se odnose na funkciju jetre.

##### Način primene:

Ukoliko se primenjuje više od jednog lokalnog oftalmološkog leka, potrebno ih je primenjivati u razmacima od najmanje 5 minuta.

### 4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Lek Birmost 0,3 mg/mL je kontraindikovano kod pacijenata koji su imali suspektanu neželjenu reakciju na benzalkonijum-hlorid, a koja je dovela do prekida terapije.

### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

#### Oči

Pre započinjanja lečenja, potrebno je informisati pacijenta o mogućnosti rasta trepavica, potamnivanja kože očnih kapaka, pojačane pigmentacije irisa, s obzirom na to da su ove promene uočene tokom lečenja lekom Birmost. Neke od ovih promena mogu biti trajne i mogu dovesti do različitog izgleda očiju ukoliko se leči samo jedno oko. Povećana pigmentacija irisa je verovatno trajna. Promena boje je zbog povećanog sadržaja melanina u melanocitima, a ne zbog povećanja broja melanocita. Dugoročni efekti povećanja pigmentacije irisa nisu poznati. Promena boje irisa uočena kod oftalmološke primene bimatoprost može se primetiti za nekoliko meseci ili godina. Tipično, braon pigmentacija oko zenice širi se koncentrično ka periferiji irisa i ceo iris ili delovi postaju više braonkasti. Izgleda da lečenje ne utiče na nevuse i pege irisa. Tokom dvanaestomesečne primene rastvora bimatoprost 0,3 mg/mL, kapi za oči, incidenca je bila 1,5% (videti odeljak 4.8) i nije se povećala tokom naredne 3 godine lečenja. Pigmentacija periorbitalnog tkiva je prijavljena kao reverzibilna kod pojedinih pacijenata.

Cistoidni makularni edem je povremeno prijavljiv ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) nakon lečenja rastvorom bimatoprost 0,3 mg/mL, kapi za oči. Usled toga, lek Birmost treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za makularni edem (npr. pacijenti sa afakijom, pseudofakijom sa oštećenom posteriornom kapsulom sočiva).

Evidentirani su retki spontani izveštaji o reaktivaciji prethodnih infiltrata kornee ili okularnih infekcija pri primeni rastvora bimatoprost 0,3 mg/mL, kapi za oči. Lek Birmost bi trebalo oprezno primenjivati kod pacijenata sa istorijom značajnih virusnih infekcija očiju (npr. herpes simpleks) ili uveitisom/iritisom.

Lek Birmost nije ispitivan kod pacijenata sa zapaljenskim stanjima oka, neovaskularnim, inflamatornim, glaukomom zatvorenog ugla, kongenitalnim glaukomom ili glaukomom uskog ugla.

#### Koža

Postoji mogućnost rasta kose u predelu gde rastvor leka Birmost u više navrata dolazi u kontakt sa površinom kože. Dakle, važno je da se Birmost primenjuje prema uputstvu i da se izbegne curenje po obrazu ili ostalim delovima kože.

#### Respiratorni sistem

Lek Birmost nije ispitivan kod pacijenata sa kompromitovanom respiratornom funkcijom. Iako postoje ograničene informacije o pacijentima sa istorijom astme ili HOBP, bilo je izveštaja o egzacerbaciji astme, dispnee i HOBP, kao i izveštaja o astmi, u postmarketinškom iskustvu. Učestalost ovih simptoma nije poznata. Pacijenti sa HOBP, astmom ili kompromitovanom respiratornom funkcijom zbog drugih razloga moraju se lečiti oprezno.

#### Kardiovaskularni sistem

Lek Birmost nije ispitivan kod pacijenata sa srčanim blokom težim od prvog stepena ili kod pacijenata sa nekontrolisanom kongestivnom srčanom insuficijencijom. Evidentiran je ograničen broj spontanih izveštaja bradikardije ili hipotenzije kod primene rastvora bimatoprost 0,3 mg/mL, kapi za oči.

Lek Birmost treba oprezno primenjivati kod pacijenata koji imaju predispoziciju za usporeni srčani rad ili nizak krvni pritisak.

### Ostale informacije

Studije upotrebe bimatoprost 0,3 mg/mL kod pacijenata sa glaukomom ili očnom hipertenzijom, pokazale su da češća izloženost oka više nego jednoj dozi bimatoprost dnevno može smanjiti efekat snižavanja IOP (videti odeljak 4.5). Pacijente koji koriste Birmost sa drugim analogima prostaglandina treba pratiti zbog promene njihovog očnog pritiska.

Lek Birmost 0,3 mg/mL, sadrži konzervans benzalkonijum-hlorid (50 ppm) koji može izazvati iritaciju očiju. Izbegavati kontakt sa mekim kontaktnim sočivima. Pre primene skinuti kontaktna sočiva i sačekati najmanje 15 minuta pre njihovog stavljanja. Poznato je da menja boju mekih kontaktnih sočiva.

Prijavljeno je da, benzalkonijum-hlorid, koji se uobičajeno koristi kao konzervans u oftalmološkim proizvodima, izaziva tačkastu keratopatiju i/ili toksičnu ulcerativnu keratopatiju. S obzirom na to da lek Birmost 0,3 mg/mL sadrži 50 ppm benzalkonijum-hlorid, potrebno ga je oprezno primenjivati kod pacijenata sa sindromom suvih očiju, kod pacijenata sa mogućim oštećenjem rožnjače i kod pacijenata koji uzimaju više različitih kapi za oko koje sadrže benzalkonijum hlorid. Pored toga, kod duže primene potrebno je pratiti takve pacijente.

Postoje izveštaji o bakterijskom keratitisu povezanim sa upotrebom višedoznih pakovanja lokalnih oftalmoloških lekova. Ova pakovanja su slučajno kontaminirana od strane pacijenata koji su, u većini slučajeva, imali u isto vreme očnu bolest. Pacijenti sa narušenim epitelom na površini oka su pod većim rizikom od razvoja bakterijskog keratitisa.

Pacijente treba uputiti da izbegavaju da vrhom kapaljke dodirnu oko ili okolne strukture, kako bi se izbegla povreda oka i kontaminacija rastvora.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu sprovedene studije interakcija.

Interakcije se ne očekuju kod ljudi, s obzirom na to da su sistemske koncentracije bimatoprost veoma niske (manje od 0,2 nanograma/mL) koje se mogu pojaviti nakon okularne primene rastvora bimatoprost 0,3 mg/mL, kapi za oči. Bimatoprost se biotransformiše putem nekog od više enzima i metaboličkih puteva, i samim tim, u pretkliničkim studijama nisu uočeni efekti na hepatične enzime koji učestvuju u metabolizmu lekova.

U kliničkim studijama, rastvor bimatoprost 0,3 mg/mL, kapi za oči, je istovremeno korišćen sa velikim brojem različitih oftalmoloških beta-blokatora i nije bilo dokaza o interakcijama.

Istovremena primena leka Birmost i antiglaukomskih lekova, a koji nisu beta-blokatori za lokalnu primenu, nije procenjivana tokom dodatne terapije glaukoma.

Postoji mogućnost smanjenog efekta analoga prostaglandina (npr. Birmost) na snižavanje krvnog pritiska kod pacijenata sa glaukomom ili okularnom hipertenzijom kada se koristi sa drugim analogima prostaglandina (videti odeljak 4.4).

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o primeni bimatoprost kod trudnica. Studije sprovedene na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost pri primeni visokih maternotoksičnih doza (videti odeljak 5.3).

Lek Birmost ne treba primenjivati tokom trudnoće, osim ako nije preko potrebno.

#### Dojenje

Nije poznato da li se bimatoprost izlučuje u majčino mleko. Studije na životinjama su pokazale da se bimatoprost izlučuje u mleko ženke. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine terapija lekom Birmost mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije za ženu.

#### Plodnost

Nema podataka o efektima bimatoprost na plodnost kod ljudi.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Birmost ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kao i kod drugih terapija koje se odnose na lečenje poremećaja oči, ukoliko se pojavi prolazno zamagljenje vida pri primeni leka, potrebno je da pacijent sačeka sa vožnjom ili upravljanjem mašinama dok se vid ne izbistri.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Tokom dvanaestomesečne faze III kliničke studije, približno 38% pacijenata koji su bili podvgnuti terapiji bimatoprostom 0,1 mg/mL, kapi za oči je imalo neželjene reakcije. Najčešća prijavljena neželjena reakcija je konjunktivalna hiperemija (najčešće u tragovima do blagog neinflamatornog oblika), koja se pojavila kod 29% pacijenata. Približno 4% pacijenata prekinulo je terapiju usled pojave bilo kog neželjenog događaja tokom dvanaestomesečne studije.

Sledeće neželjene reakcije prijavljene su tokom kliničkih ispitivanja ili tokom postmarketinškog perioda sa bimatoprostom 0,1mg/ml, kapi za oči. Većina njih je bila na nivou oka, bile su blage, a nijedna ozbiljne prirode.

Veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retko ( $< 1/10000$ ), nepoznate učestalosti (ne može da se proceni na osnovu dostupnih podataka). Neželjene reakcije su prikazane u Tabeli 1. prema klasifikaciji sistema organa, po opadajućoj ozbiljnosti u okviru svake grupe učestalosti.

**Tabela 1.**

<b>Klasifikacija sistema organa</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Neželjene reakcije</b>
Poremećaji nervnog sistema	Povremena	glavobolja
Poremećaji oka	Veoma često	konjunktivalna hiperemija
	Često	tačkasti keratitis, iritacija oka, svrab oka, rast trepavica, bol u oku, eritem očnih kapaka, svrab očnih kapaka
	Povremeno	astenopija, zamagljen vid, poremećaj konjunktive, konjunktivalni edem, hiperpigmentacija irisa, madaroza, edem ocnog kapka
	Nepoznate učestalosti	blefaralna pigmentacija, makularni edem, periorbitalne i promene kapka uključujući produbljivanje produbljenje sulkusa očnih kapaka, suvo oko, sekret iz oka, edem oka, osećaj stranog tela u oku, pojačano suzenje
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Nepoznate učestalosti	astma, egzacerbacija astme, egzacerbacija HOBP i dispnea
Gastrointestinalni poremećaji	Povremena	mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	hiperpigmentacija kože, hipertrichoza
	Povremeno	suva koža, kruste po ivici kapaka,

		svrab
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	iritacija na mestu ukapavanja
Poremećaji imunskog sistema	Nepoznate učestalosti	reakcija preosetljivosti uključujući znakove i simptome alergije oka i alergijski dermatitis

U kliničkim studijama, preko 1800 pacijenata je bilo podvrgnuto terapiji bimatoprostom 0,3 mg/mL. Kombinacijom podataka faze III monoterapije i dodatne terapije bimatoprostom 0,3 mg/mL, najčešće prijavljivane neželjene reakcije bile su:

- pojačan rast trepavica kod 45% pacijenata tokom primene leka u prvoj godini, sa padom incidence novih prijava na 7% u drugoj godini i 2% u trećoj godini primene leka;
- konjunktivalna hiperemija (najčešće u tragovima do blagog oblika koja nije inflamatorne prirode) kod 44% tokom prve godine, sa padom incidencije novih prijava na 13% u drugoj godini i 12% u trećoj godini terapije;
- svrab očiju kod 14% pacijenata u prvoj godini terapije, sa padom incidencije novih prijava na 3% u drugoj i 0% u trećoj godini terapije. Manje od 9% pacijenata je moralo da prekine terapiju usled pojave bilo kog neželjenog događaja tokom prve godine terapije, sa incidencijom dodatnih prekida lečenja od 3% kako u drugoj tako i u trećoj godini.

Dodatne neželjene reakcije zabeležene sa bimatoprostom 0,3 mg/mL navedene su u tabeli 2. Tabela takođe uključuje neželjene reakcije koje su se pojavile pri primeni obe formulacije leka ali sa različitim učestalošću. Većina njih je bila na nivou oka, blage do umerene, a nijedna nije bila ozbiljnog karaktera. Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su poredane prema opadajućoj ozbiljnosti.

**Tabela 2.**

Klasifikacija sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
Poremećaji nervnog sistema	Često	glavobolja
	Povremeno	vertoglavica
Poremećaji oka	Veoma često	svrab oka, rast trepavica
	Često	kornealna erozija, pečenje u oku, alergijski konjunktivitis, blefaritis, pogoršanje oštine vida, astenopija, konjunktivalni edem, osećaj prisustva stranog tela u oku, suvo oko, bol u oku, fotofobija, suzenje, curenje iz oka, poremećaj vida/zamagljen vid, povećana pigmentacija irisa, potamnjenje trepavica
	Povremeno	retinalno krvarenje, uveitis, cistoidni makularni edem, iritis, blefarospazam, retrakcija očnog kapka, periorbitalni eritem
Vaskularni poremećaji	Često	hipertenzija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno	hirzutizam
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Povremeno	astenija
Ispitivanja	Često	abnormalni rezultati testova hepaticne funkcije

Neželjene reakcije prijavljene pri primeni kapi koje sadrže fosfate:

Prijavljeni su veoma retki slučajevi kalcifikacije rožnjače povezani sa primenom kapi koje sadrže fosfate kod nekih pacijenata sa značajnim oštećenjem rožnjače.

## Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9. Predoziranje**

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja, i malo je verovatno da će doći do predoziranja nakon okularne primene.

Ukoliko dođe do predoziranja, lečenje treba da bude simptomatsko i suportivno. Ukoliko se lek Birmost slučajno proguta, sledeće informacije mogu biti od koristi: tokom dvonedeljnih studija oralne primene leka kod pacova i miševa u dozama većim od 100 mg/kg/dan nije došlo do pojave efekata toksičnosti. Ova doza, izražena u mg/m<sup>2</sup>, je najmanje 70 puta veća od slučajno progutane doze jedne bočice leka Birmost 0,3 mg/mL, kapi za oči kod deteta od 10 kg.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi koji deluju na oko, analozi prostaglandina

**ATC šifra:** S01EE03

#### Mehanizam dejstva

Mehanizam dejstva kojim bimatoprost snižava intraokularni pritisak kod ljudi je povećanje oticanja očne vodice kroz trabekularnu mrežu i poboljšanje uveoskleralnog protoka. Smanjenje intraokularnog pritiska započinje približno 4 sata nakon prve primene leka, a maksimalni efekat se dostiže u roku od otprilike 8 do 12 sati nakon primene. Trajanje efekta se održava najmanje 24 sata.

Bimatoprost je potentan lek za sniženje očnog pritiska. To je sintetski prostamid, strukturno sličan prostaglandinu F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ), koji ne deluje preko poznatih prostaglandinskih receptora. Bimatoprost selektivno imitira efekte novootkrivenih biosintetizovanih supstanci poznatih kao prostamidi. Međutim, struktura prostamidskih receptora nije još uvek identifikovana.

Tokom dvanaestomesečne pivotalne studije sa bimatoprostom 0,1 mg/mL, kapi za oči, sprovedene na odraslim pacijentima srednje dnevne vrednosti intraokularnog pritiska izmerene pri svakom pregledu u periodu dvanaestomesečnog ispitivanja nisu se razlikovale za više od 1,1 mmHg tokom dana i nikada nisu bile veće od 17,7 mmHg.

Ograničena iskustva su dostupna o primeni kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla, a koji imaju i pseudoeksfolijativni i pigmentacioni glaukom, kao i kod pacijenata sa glaukomom zatvorenog ugla i iridotomijom.

Tokom kliničkih ispitivanja nisu uočeni relevantni efekti na rad srca i krvni pritisak.

## Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Birmost kod dece starosti od 0 do 18 godina nisu ustanovljene.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

*In vitro* bimatoprost dobro prolazi humanu korneu i skleru. Nakon okularne primene leka kod odraslih pacijenata, sistemska izloženost bimatoprostu je veoma mala i nema akumulacije tokom vremena. Nakon jednodnevne okularne primene jedne kapi 0,3 mg/mL bimatoprosta u oba oka, tokom dve nedelje, maksimalna koncentracija u krvi se dostiže 10 minuta nakon primene i smanjuje se do koncentracije niže od donjeg limita detekcije (0,025 nanograma/mL) unutar 1,5 sata od primene. Srednje vrednosti  $C_{max}$  i  $PIK_{0-24}$  sata su bile slične kako 7. tako i 14. dana nakon primene leka i to 0,08 nanograma/mL, odnosno 0,09 nanograma h/mL, indikujući da je ravnotežna koncentracija bimatoprosta dostignuta tokom prvih sedam dana okularne primene.

### Distribucija

Bimatoprost se umereno distribuira u tkivo, tako da je sistemska zapremina kod ljudi u stanju ravnoteže 0,67 L/kg. U humanoj krvi, bimatoprost se većinom nalazi u plazmi. Vezivanje bimatoprosta za proteine plazme je približno 88%.

### Biotransformacija

Bimatoprost nakon okularne primene kada dosegne sistemska cirkulaciju se uglavnom kreće u nepromenjenom obliku. Nakon toga podleže oksidaciji, N-dietilaciji i glukorinidaciji uz stvaranje različitih metabolita.

### Eliminacija

Bimatoprost se primarno eliminiše putem renalne ekskrecije, do 67% intravenski primenjene doze odraslim zdravim dobrovoljcima se izlučilo putem urina, dok se 25% izlučilo putem fecesa. Poluvreme eliminacije, određeno nakon intravenske primene, je otprilike iznosilo 45 minuta, ukupni klirens u krvi je 1,5 L/h/kg.

### Karakteristike kod starijih pacijenata

Nakon primene rastvora bimatoprosta, 0,3 mg/mL, kapi za oči, dva puta na dan, srednja vrednost  $PIK_{0-24}$  sata od 0,0634 nanograma·h/mL kod starijih pacijenata (ispitanici od 65 godina ili stariji) je značajno bila veća u odnosu na 0,0218 nanograma·h/mL kod mladih, zdravih dobrovoljaca. Međutim, ovaj podatak nije klinički relevantan, s obzirom na to da je sistemska izloženost kod starijih i mlađih ispitanika ostala veoma niska zbog okularne primene. Nije zabeležena akumulacija bimatoprosta u krvi tokom vremena i bezbednosni profil je bio sličan kod starijih i mladih pacijenata.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Efekti koji su primećeni tokom izlaganja leku u pretkliničkim studijama, mogu se smatrati dovoljnim u slučaju maksimalne izloženosti kod ljudi, indikujući mali značaj za kliničku primenu leka.

Primena bimatoprosta u koncentraciji  $\geq 0,3$  mg/mL, jednom dnevno, tokom godinu dana, na majmunima, pokazala je povećanu incidenciju pojave pigmentacije irisa, kao i reverzibilne, dozno-zavisne periokularne efekte, koji se karakterišu prominencijom gornjeg i/ili donjeg sulkusa i proširenjem palpebralne fisure. Pojačana pigmentacija irisa je uzrokovana pojačanom stimulacijom stvaranja melanina u melanocitima, a ne stvaranjem većeg broja melanocita. Nisu uočene funkcionalne i mikroskopske promene koje su povezane sa periokularnim efektima, a mehanizam nastanka periokularnih promena nije utvrđen.

U sprovedenim serijama *in vitro* i *in vivo* studija, bimatoprost nije pokazao mutagena ili karcinogena svojstva.

Bimatoprost nije ugrozio fertilitet kod pacova, pri primeni doza od 0,6 mg/kg/dan (najmanje 103 puta veća doza od namenjene doze za ljude). U studijama embrio/fetalnog razvoja, sprovedenim na miševima i pacovima zapaženi su slučajevi pobačaja, ali nije bilo efekata na razvoj ploda, pri najmanje 860 odnosno 1700 puta većim dozama od doze kod ljudi. Ove doze su rezultovale sistemskom izloženošću najmanje 33 odnosno 97 puta većom od nameravane izloženosti kod ljudi. U peri/postnatalnim studijama sprovedenim na ženkama pacova, intoksikacija ženki sa 0,3 mg/kg/dan (najmanje 41 put veća doza nego ona koja je namenjena terapiji kod ljudi), je uzrokovala smanjenje gestacionog vremena, smrt fetusa i smanjenje telesne mase mladunčadi. Neurobihevioralne funkcije mladunčadi nisu bile oštećene.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

benzalkonijum-hlorid;  
limunska kiselina, monohidrat;  
dinatrijum-hidrogenfosfat, heptahidrat;  
natrijum-hlorid;  
hlorovodonična kiselina ili natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine

Rok upotrebe leka nakon prvog otvaranja je 28 dana.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja leka**

Unutrašnje pakovanje je plastična polipropilenska bočica sa kapaljkom od polietilena niske gustine (LDPE) i sa zatvaračem od polietilena visoke gustine (HDPE). Svaka bočica zapremine 5 mL, sadrži 3 mL rastvora, kapi za oči.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze jedna plastična polipropilenska bočica sa kapaljkom (LDPE) zatvorena zatvaračem (HDPE) i Upustvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Nema posebnih zahteva za odlaganje.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.



## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PROTON MED D.O.O. BEOGRAD - NOVI BEOGRAD,  
Bulevar Mihajla Pupina 165b, Beograd - Novi Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-02875-17-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 05.11.2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Novembar, 2018