

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ryjunea 0,1 mg/ml kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml kapi za oko sadrži 0,1 mg atropinsulfata.
Jedna kap (oko 0,03 ml) sadrži približno 3 µg atropinsulfata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

1 ml lijeka Ryjunea 0,1 mg/ml sadrži 0,1 mg benzalkonijevog klorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina (kapi za oko)

Otopina je bistra i bezbojna tekućina pH vrijednosti 5,4 i osmolalnosti 280 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Ryjunea je indiciran za usporavanje napredovanja miopije u pedijatrijskih bolesnika. Terapija se može započeti u djece u dobi od 3 do 14 godina sa stopom napredovanja od -0,5 D ili više godišnje i težinom od -0,5 D do -6,0 D.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Ryjunea smije započeti samo oftalmolog ili zdravstveni radnik kvalificiran za oftalmologiju.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Ryjunea 0,1 mg/ml je jedna kap u svako oko jedanput na dan.
Preporučuje se primjena prije spavanja.

Terapiju treba procjenjivati tijekom redovitih kliničkih pregleda. Potrebno je razmotriti postupno smanjenje i prekid liječenja nakon što se miopija stabilizira (napredovanje za manje od 0,5 D tijekom 2 godine) tijekom adolescencije. Nastaviti s praćenjem godinu dana nakon prestanka liječenja. Razmotriti ponovno uvođenje liječenja u slučaju naknadne progresije miopije (0,5 D ili više godišnje, vidjeti dio 4.4).

Propuštena doza

Ako se propusti jedna doza, liječenje treba nastaviti sa sljedećom dozom prema uobičajenom rasporedu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ryjunea u djece mlađe od 3 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Okularna primjena.

Preporučuje se kompresija suzne vrećice na medijalnom očnom kutu (punktalna okluzija) u trajanju od jedne minute radi sprječavanja potencijalne sistemske apsorpcije. To treba učiniti odmah nakon ukapavanja svake kapi.

Kontaktne leće treba ukloniti prije ukapavanja kapi za oko, a mogu se vratiti nakon petnaest minuta (vidjeti dio 4.4).

Ako se koristi više od jednog topikalnog oftalmološkog lijeka, lijekovi se moraju primijeniti u razmaku od najmanje petnaest minuta. Masti za oči trebaju se koristiti posljednje.

Za održavanje sterilnosti, potrebno je izbjegavati kontakt spremnika s okom ili očnim kapcima.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na atropinsulfat ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Poznata preosjetljivost na druge antikolinergike kao što su ipratropij i tiotropij.
Bolesnici s primarnim glaukomom ili glaukomom zatvorenog kuta.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Fotofobija i akomodacijska disfunkcija

Nakon uporabe atropinsulfata, akomodacijska disfunkcija i povećana osjetljivost na jako svjetlo mogu se očekivati zbog midrijaze. Učinak može trajati do 14 dana. Fotokromatske leće mogu se upotrebljavati prema potrebi kako bi se smanjila nelagoda uzrokovana fotofobijom.

Povratak progresije miopije nakon prekida liječenja

Prekid primjene atropinsulfata može dovesti do povratka progresije miopije. Nastavite s praćenjem godinu dana nakon prestanka liječenja. Razmotrite ponovno pokretanje liječenja u slučaju povratka progresije miopije (0,5 D ili više godišnje, vidjeti dio 4.2).

Sinehije

Atropinsulfat može povećati rizik od adhezije šarenice i leće.

Katarakta

U ovisnosti o vrsti i opacitetu katarakte, može biti nemoguće točno procijeniti vidnu oštrinu i refrakciju.

Ambliopija i strabizam

Atropinsulfat može uzrokovati zamućen vid koji može pogoršati ova stanja.

Progresivna sindromska miopija kod djece

Prije početka liječenja atropinom važno je isključiti progresivnu sindromsku miopiju kod djece, kao što su glaukom, retinitis pigmentosa, kongenitalna hemeralopija i sindrom mijeliniziranih živčanih vlakana. Ta se stanja ne razvijaju na isti način kao tipična progresivna miopija i ne smiju se liječiti atropinom.

Bolesnici sa srčanim poremećajima

Atropinsulfat mora se primjenjivati i dozirati s posebnim oprezom u bolesnika s tahikardijom, zatajenjem srca, koronarnom stenozom i hipertenzijom. U bolesnika koji su nedavno pretrpjeli srčani udar mogu se javiti tahikardijske aritmije pa sve do ventrikularne fibrilacije tijekom primjene atropinsulfata.

Rizik od hipertermije

Budući da inhibicija znojenja može utjecati na sposobnost regulacije temperature, atropinsulfat mora se primjenjivati s oprezom pri visokim temperaturama okoliša i u bolesnika s vrućicom zbog rizika od hipertermije.

Spastična paraliza

U djece sa spastičnom paralizom prijavljena je povećana osjetljivost na atropin; stoga se atropinsulfat mora primjenjivati s posebnim oprezom u tih bolesnika.

Downov sindrom

U djece s Downovim sindromom prijavljena je povećana osjetljivost na atropin, stoga se atropinsulfat mora primjenjivati s posebnim oprezom u tih bolesnika.

Pomoćne tvari:

Ovaj lijek sadrži 0,1 mg benzalkonijevog klorida u jednom mililitru. Za benzalkonijev klorid je zabilježeno da uzrokuje iritaciju oka, simptome suhog oka, te može utjecati na suzni film i površinu rožnice. Potrebno je primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa suhim okom i bolesnika kod kojih rožnica može biti ugrožena. Bolesnike je potrebno nadzirati u slučaju dugotrajne primjene.

Kontaktne leće treba izvaditi prije primjene te se mogu vratiti 15 minuta nakon primjene. Meke kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid zbog čega se može promijeniti njihova boja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Simpatomimetici

Kod primjene atropinsulfata u obliku kapi za oko smatra se da postoji niska mogućnost sistemskih interakcija između lijekova, ali se treba primjenjivati s oprezom kada se primjenjuje sa simpatomimeticima kao što su dobutamin, dopamin, noradrenalin, adrenalin ili izoproterenol, jer se midrijaza može pojačati (vidjeti dio 4.4).

Antikolinergici

Ako dođe do značajne sistemske apsorpcije oftalmološkog atropinsulfata, istodobna primjena drugih antikolinergika ili lijekova s antikolinergičkim djelovanjem kao što su antihistaminici, fenotiazini, triciklički i tetraciklički antidepresivi, amantadin, kinidin, dizopiramid i metoklopramid može dovesti do potenciranih antikolinergičkih učinaka.

Karbakol, fizostigmin ili pilokarpin:

Istodobna primjena s atropinsulfatom može utjecati antiglaukomsko djelovanje karbakola, fizostigmin ili pilokarpina (vidjeti također dio 4.3). Također, istodobna primjena može poništavati midrijatički učinak atropinsulfata.

Antimijastenici poput piridostigmina i neostigmina, kalijev citrat, dodaci kalija:

Ako dođe do značajne sistemske apsorpcije oftalmološkog atropinsulfata, istodobna primjena može povećati mogućnost pojave toksičnosti i/ili nuspojava, poput konstipacije, mučnine i povraćanja, zbog usporavanja gastrointestinalnog motiliteta izazvanog antikolinergičkim djelovanjem.

Lijekovi koji dovode do depresije SŽS-a:

Ako dođe do značajne sistemske apsorpcije atropinsulfata, istodobna primjena lijekova koji imaju učinke na SŽS (središnji živčani sustav), kao što su antiemetici, fenotiazini ili barbiturati, može dovesti do opistotonusa, konvulzija, kome i ekstrapiramidnih simptoma.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nije utvrđena sigurnost primjene ovog lijeka u trudnica. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za donošenje zaključka o reproduktivnoj toksičnosti. Određena količina podataka u trudnica ukazuje da atropinsulfat ne uzrokuje malformacije ili da nema feto/neonatalni toksični učinak.

Atropinsulfat brzo prolazi kroz posteljicu. Budući da se atropinsulfat može sistemski apsorbirati nakon okularne primjene, Ryjunea se smije primjenjivati samo ako je to apsolutno neophodno, osobito tijekom posljednja 3 mjeseca trudnoće.

Dojenje

Nema dovoljno podataka o učinku atropinsulfata na novorođenčad/dojenčad.

Atropinsulfat se izlučuje u majčino mlijeko. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Ryjunea uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na klinički značajne učinke na mušku plodnost (vidjeti dio 5.3). Nisu provedena ispitivanja na životinjama za procjenu učinaka na žensku plodnost.

Nema podataka o učincima atropinskih kapi za oko na plodnost kod ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ryjunea umjereno utječe na sposobnost upravljanja biciklima i vozilima i rada sa strojevima.

Ukapavanje lijeka Ryjunea može privremeno uzrokovati zamućen vid ili druge smetnje vida (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju biciklima, vozilima ili strojevima dok im se vid ne razbistri. Taj učinak može trajati do 14 dana nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su fotofobija (23,4 %), iritacija očiju (9,9 %) i zamućen vid (7,8 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u kliničkom ispitivanju faze III u kojem su 282 bolesnika u dobi od 3 do 18 godina bila izložena lijeku Ryjunea 0,1 mg/ml tablično su navedene u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Oko 0,4 % bolesnika koji su primali lijek Ryjunea prekinulo je ispitivanje zbog bilo kojeg štetnog događaja u 24-mjesečnom ispitivanju.

Učestalost je sljedeća: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave zabilježene u kliničkom ispitivanju lijeka Ryjunea 0,1 mg/ml

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	
Poremećaji oka	fotofobija	zamućen vid, iritacija očiju, bol u očima, osjećaj prisutnosti stranog tijela u očima, midrijaza	poremećaj akomodacije oka, konjunktivalne papile, punktiformni keratitis

Opis odabranih nuspojava

Fotofobija

Atropinsulfat uzrokuje fotofobiju širenjem zjenice i paralizom cilijarnog mišića te tako dopušta prekomjernoj količini svjetla da uđe u oko i narušava njegovu sposobnost prilagodbe jakom svjetlu. Fotofobija je bila najčešće zabilježena nuspojava u kliničkim ispitivanjima, koja se obično ispoljavala kao blaga do umjereno teška. Trajanje fotofobije kretalo se od 1 do 1392 dana (prosječno 259 dana) i obično se javljala povremeno (vidjeti dio 4.4).

Zamućen vid

Blagi ili umjereno težak zamućen vid povezan je s atropinsulfatom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.7). U oko 69 % bolesnika ovaj se problem povlači sam od sebe tijekom liječenja (raspon trajanja od 2 do 734 dana, srednje trajanje 135 dana).

Iritacija očiju

Znakovi i simptomi iritacije očiju povezani s atropinsulfatom također uključuju svrbež oka i osjećaj nelagode u oku. To su uglavnom blagi ili umjereno teški simptomi koji se javljaju povremeno. U kliničkom ispitivanju trajanje tih reakcija kretalo se od 1 do 758 dana i bile su usporedive u skupini koja je primala nosač lijeka (vehikulum) i skupini koja je primala atropinsulfat.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Mala je vjerojatnost da će doći do predoziranja nakon okularne primjene.

Simptomi

Mogući simptomi predoziranja mogu biti crvenilo i suhoća kože, proširene zjenice s fotofobijom, suha usta i jezik uz osjećaj pečenja, poteškoće s gutanjem, tahikardija, brzo disanje, hiperpireksija, mučnina, povraćanje, hipertenzija, osip i uzbuđenost. Simptomi stimulacije SŽS-a uključuju nemir, konfuziju, halucinacije, paranoične i psihotične reakcije, nekoordiniranost, delirij i povremeno konvulzije. Kod teškog predoziranja, pospanost, stupor i depresija SŽS-a mogu se pojaviti zajedno s komom, zatajenjem cirkulacije i disanja te smrću.

Liječenje

Ako dođe do predoziranja atropinsulfatom, liječenje treba biti simptomatsko i potpuno. Kod predoziranja okularnom primjenom, oči se mogu isprati vodom ili otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju. Treba održavati prohodnost dišnih putova. Diazepam se može primijeniti za kontrolu uzbuđenosti i konvulzija, ali treba uzeti u obzir rizik od depresije SŽS-a.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: midrijatici i cikloplegici, antikolinergici, ATK oznaka: S01FA01

Mehanizam djelovanja

Atropin djeluje kao kompetitivni i reverzibilni antagonist svih muskarinskih acetilkolinskih receptora. Mehanizam putem kojeg atropin usporava progresiju miopije nije u potpunosti shvaćen, ali se smatra da uključuje stimulaciju remodeliranja/jačanja bjeloočnice čime se smanjuje aksijalna duljina oka i duljina staklastog tijela (engl. *vitreous chamber depth*). Objavljena literatura pruža dokaze da mehanizam djelovanja atropina kod miopije i midrijatičkih/cikloplegijskih indikacija nije identičan.

Farmakodinamički učinci

Atropinsulfat inducira midrijazu inhibiranjem kontrakcije kružnog mišića sfinktera šarenice, što omogućuje radijalnom mišiću dilatatoru da se kontrahira i proširi zjenicu. Također blokira kolinergičku stimulaciju cilijarnog mišića, što dovodi do cikloplegije paralizom mišića odgovornog za akomodaciju.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost, sigurnost i podnošljivost lijeka Ryjunea od 0,1 mg/ml procijenjeni su u pivotalnom ispitivanju faze III.

U 48-mjesečnom dvostruko slijepom, vehikulumom kontroliranom, kliničkom ispitivanju faze III (ispitivanje STAR), uključeno je 852 djece u dobi od 3 do 14 godina, s miopijom od -0,50 D do -6,0 D, koja su randomizirana da primaju lijek Ryjunea od 0,1 mg/ml, 0,3 mg/ml ili placebo (vehikulum). U 36. mjesecu, ispitanici koji su prvobitno randomizirani da primaju lijek Ryjunea 0,1 mg/ml ili 0,3 mg/ml, nasumično su ponovno raspoređeni na dvostruko slijepi način da nastave primati lijek Ryjunea 0,1 mg/ml ili 0,3 mg/ml ili su raspoređeni da primaju vehikulum. Ispitanici koji su prvobitno randomizirani da primaju vehikulum, ponovno su raspoređeni da primaju lijek Ryjunea 0,3 mg/ml. Pridržavanje liječenja (engl. *compliance*) bilo je veće od 97 % u svim terapijskim skupinama.

Potpuni skup za analizu (engl. *Full Analysis Set*, FAS) uključivao je 847 ispitanika koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka. Randomizacija je stratificirana prema dobi [od 3 do < 6 godina (3,1 %), od 6 do < 9 (21,8 %), od 9 do < 12 (39,1 %) i od 12 do 14 (36 %)] i početnom sfernom ekvivalentu (SE) [od -0,50 D do -3,0 D (61,9 %), od >-3,0 D do -6,0 D (31,8 %)] mjerenom autorefrakcijom u cikloplegiji.

Demografske karakteristike bile su slične u svim terapijskim skupinama. Sveukupno, srednja vrijednost za dob na početku ispitivanja iznosila je $10,3 \pm 2,44$ godine, u rasponu od 3 do 14 godina. U svim skupinama bilo je više osoba muškog spola (55,7 %) nego osoba ženskog spola (44,3 %). Većina ispitanika bila je bijele rase (68,5 %); Azijati su činili 17,5 % FAS-a. Ostale početne karakteristike bile su slične u svim terapijskim skupinama. Srednja vrijednost sfernog ekvivalenta (SE) ispitanika na početku ispitivanja iznosila je $-2,69 \pm 1,309$ D i bila je slična u svim terapijskim skupinama. Uključeni bolesnici nisu imali zdravstvena stanja koja predisponiraju za degenerativnu miopiju (npr. Marfanov sindrom, Sticklerov sindrom) ili stanje koje bi moglo utjecati na funkciju ili razvoj vida (npr. šećerna bolest, anomalija kromosoma). Osim toga, bolesnici s ambliopijom, strabizmom, kataraktom ili primarnim glaukomom otvorenog kuta i zatvorenog kuta bili su isključeni.

Djelotvornost

Primarna mjera ishoda bila je razlika u srednjoj vrijednosti godišnje stope progresije (eng. *annual progression rate*, APR) miopije tijekom 24 mjeseca između skupina na lijeku i skupine koja je primala vehikulum unutar FAS-a. Za lijek Ryjunea 0,1 mg/ml prikazana je statistički značajna razlika od 0,132 D (95 %-tni CI: 0,061; 0,204) u usporedbi s vehikulumom.

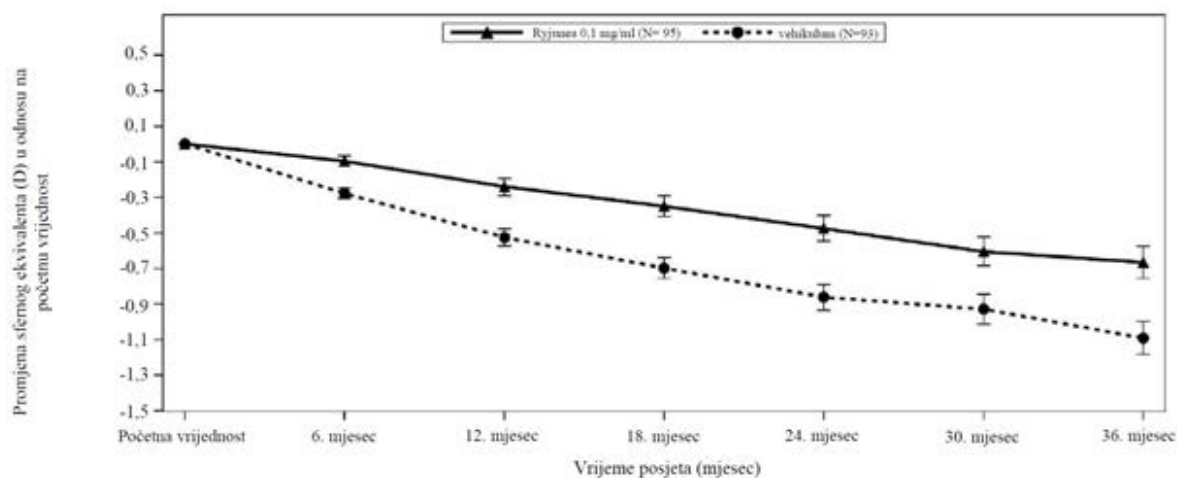
Veći učinak liječenja primijećen je kod ispitanika sa stopom progresije od 0,5 D ili više godišnje. U ovoj unaprijed određenoj podskupini, primijećena je razlika u prosječnom APR-u od 0,207 D (95 %-tni CI: 0,112; 0,302) za lijek Ryjunea 0,1 mg/ml u odnosu na vehikulum nakon 24 mjeseca, a razlika u srednjoj vrijednosti APR-a od 0,154 D (95 %-tni CI: 0,073; 0,236) primijećena je za lijek Ryjunea 0,1 mg/ml u odnosu na vehikulum nakon 36 mjeseci. Razlika u srednjoj vrijednosti promjene u odnosu na početnu srednju vrijednost sfernog ekvivalenta (SE) od 0,388 D (95 %-tni CI: 0,190; 0,585) primijećena je za lijek Ryjunea 0,1 mg/ml u usporedbi s vehikulumom nakon 24 mjeseca, a razlika u srednjoj vrijednosti promjene od početne vrijednosti sfernog ekvivalenta od 0,425 D (95 %-tni CI 0,170; 0,681) uočena je za lijek Ryjunea 0,1 mg/ml u usporedbi s vehikulumom nakon 36 mjeseci (Tablica 2). Slika 1 prikazuje srednju vrijednost promjene od početne vrijednosti u SE kroz 36 mjeseci između skupine na lijeku i skupine na vehikulumu u bolesnika sa stopom progresije od 0,5 D ili više godišnje.

Veći učinak primijećen je u mlađoj dobi.

Tablica 2: Ispitivanje STAR: Promjena sfernog ekvivalenta (D) do 36. mjeseca u odnosu na početnu vrijednost u bolesnika sa stopom progresije od 0,5 D ili više godišnje

	Vehikulum (n=93)	Ryjunea 0.1 mg/ml (n=95)
Od početne vrijednosti do 24. mjeseca	-0,862 (-1,00; -0,72)	-0,474 (-0,61; -0,33)
Razlika u odnosu na vehikulum		0,388 (0,190; 0,585)
Od početne vrijednosti do 36. mjeseca	-1,091 (-1,27; -0,91)	-0,665 (-0,85; -0,49)
Razlika u odnosu na vehikulum		0,425 (0,170; 0,681)

Slika 1: Ispitivanje STAR: Srednja vrijednost promjene sfernog ekvivalenta (D) u odnosu na početnu vrijednost do 36. mjeseca u bolesnika sa stopom progresije od 0,5 D ili više godišnje



Broj ispitanika							
Ryjunea 0,1 mg/ml	95	82	85	85	82	76	72
vehikulum	93	85	87	81	76	70	67

U podskupini od 44 ispitanika po terapijskoj skupini, nije bilo statistički značajnog poboljšanja u aksijalnoj duljini za lijek Ryjunea 0,1 mg/ml u odnosu na vehikulum u 24. mjesecu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s lijekom Ryjunea. Farmakokinetički podaci dostupni su samo za odrasle osobe koje su primile višu dozu atropinsulfata.

Apsorpcija

U ispitivanju sa zdravim ispitanicima, nakon topikalne okularne primjene 30 μ l oftalmološke otopine atropinsulfata od 10 mg/ml zabilježena je srednja vrijednost ($\pm$ SD) sistemske bioraspoloživost l-hioscijamina od približno 64 ± 29 %, (raspon od 19 % do 95 %) u usporedbi s intravenskom primjenom atropinsulfata. Srednja vrijednost ($\pm$ SD) vremena do maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max}) iznosilo je približno 28 ± 27 minuta (raspon od 3 minute do 60 minuta), a srednja vrijednost ($\pm$ SD) vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) l-hioscijamina iznosila je 288 ± 73 pg/ml.

U drugom ispitivanju bolesnika koji su se podvrgnuli operaciji oka, nakon topikalne okularne primjene 40 μ l oftalmološke otopine atropinsulfata od 10 mg/ml, srednja vrijednost ($\pm$ SD) C_{max} l-hioscijamina u plazmi iznosila je 860 ± 402 pg/ml.

Distribucija

Atropin se široko distribuira po cijelom tijelu i prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. Do 50 % doze veže se za proteine.

Biotransformacija

Atropin se metabolizira u jetri oksidacijom i konjugacijom čime se dobivaju neaktivni metaboliti.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije iznosi oko 2 do 5 sati. Oko 50 % doze izlučuje se unutar 4 sata, a 90 % unutar 24 sata u urinu, od toga oko 30 do 50 % u nepromijenjenom obliku.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Minimalna fokalna hiperkeratoza kapka opažena je prilikom nekropsije u tri od četiri kunića koji su primali atropinsulfat 0,1 mg/ml kapi za oko tri puta dnevno.

Na temelju podataka iz literature, nema dokaza o mutagenim ili tumorogenim učincima atropinsulfata.

Atropinsulfat primijenjen peroralno smanjio je plodnost u mužjaka štakora pri izloženostima koje se smatraju dovoljno većima od maksimalne izloženosti u ljudi, što ukazuje na mali značaj za kliničku primjenu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

benzalkonijev klorid
citrarna kiselina (E330)
natrijev citrat (E331)
natrijev klorid
natrijev hidroksid (E524) / kloridna kiselina (E507) (za prilagođavanje pH)
deuterijev oksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Neotvoreno: 2 godine.
Nakon prvog otvaranja: 4 tjedna

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijele bočice od polietilena niske gustoće (LDPE) od 5 ml s bijelim LDPE vrhovima i crvenim navojnim čepovima od polietilena visoke gustoće (*high-density polyethylene*, HDPE) sa sigurnosnim prstenom za evidenciju otvaranja.

Jedna višedozna bočica sadrži 2,5 ml lijeka Ryjunea 0,1 mg/ml.
Veličine pakiranja: 1 ili 3 višedozne bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Santen Oy
Niittyhaankatu 20

33720 Tampere
Finska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1920/001
EU/1/25/1920/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Santen Oy
Kelloportinkatu 1
33100 Tampere
Finska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- Obveza provođenja mjera nakon izdavanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se dodatno okarakterizirala djelotvornost i sigurnost lijeka Ryjunea i povratni učinci i progresija miopije nakon prestanka liječenja, nositelj odobrenja treba dostaviti rezultate praćenja nakon 48 mjeseci iz ispitivanja SYD-101-001.	Završno izvješće kliničkog ispitivanja (eng. <i>clinical study repot</i> , CSR): 30.06.2026.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Ryjunea 0,1 mg/ml kapi za oko, otopina
atropinsulfat

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

1 ml kapi za oko sadrži 0,1 mg atropinsulfata
Jedna kap (oko 0,03 ml) sadrži približno 3 µg atropinsulfata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Benzalkonijev klorid, citratna kiselina (E330), natrijev citrat (E331), natrijev klorid, natrijev hidroksid (E524) / kloridna kiselina (E507), deuterijev oksid. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Kapi za oko, otopina

1 × 2,5 ml
3 × 2,5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za oko
Izvadite kontaktne leće prije uporabe.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Baciti 4 tjedna nakon prvog otvaranja.

Za veličinu pakiranja od 1 bočice:
Datum otvaranja: _____

Za veličinu pakiranja od 3 bočice:

Datum otvaranja (1): _____
Datum otvaranja (2): _____
Datum otvaranja (3): _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1920/001 1 bočica
EU/1/25/1920/002 3 bočice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ryjunea 0,1 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ryjunea 0,1 mg/ml kapi za oko
atropinsulfat
za oko

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

2,5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

RyJunea 0,1 mg/ml kapi za oko, otopina atropinsulfat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je lijek RyJunea i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek RyJunea
3. Kako primjenjivati lijek RyJunea
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek RyJunea
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je lijek RyJunea i za što se koristi

RyJunea kapi za oko sadrže djelatnu tvar atropinsulfat.

Koristi se za usporavanje pogoršanja miopije (kratkovidnosti) u djece u dobi od 3 do 14 godina s miopijom od -0,5 do -6 dioptrija (mjera sposobnosti oka da fokusira) čija je stopa napredovanja 0,5 dioptrija godišnje ili više na početku liječenja lijekom RyJunea.

Korist primjene kapi za oko koje sadrže atropinsulfat u djece je održavanje boljeg vida i smanjenje rizika od budućih komplikacija.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek RyJunea

Nemojte primjenjivati lijek RyJunea

- ako ste alergični na atropinsulfat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste alergični na druge takozvane antikolinergike (tvari koje blokiraju djelovanje neuroprijenosnika acetilkolina), kao što su antihistaminici, neki antidepresivi, amantadin, kinidin, dizopiramid i metoklopramid.
- ako imate primarni glaukom ili glaukom zatvorenog kuta (oštećenje živca u oku uzrokovano visokim tlakom unutar oka).

Upozorenja i mjere opreza

Kod primjene lijeka RyJunea, u Vas ili Vašeg djeteta može se javiti fotofobija (povećana osjetljivost očiju na jako svjetlo) i poremećaj akomodacije (zamućen vid zbog poteškoća s fokusiranjem očiju). Ti učinci mogu potrajati do 14 dana. Ako su Vam oči osjetljivije na svjetlo, savjetuje se uporaba sunčanih naočala za smanjenje nelagode.

Prekid liječenja može dovesti do ponovnog pogoršanja miopije (pogledajte dio 3 „Ako prestanete primjenjivati lijek RyJunea“). Nakon što prestanete primjenjivati ovaj lijek, trebate nastaviti s obavljanjem pregleda očiju tijekom godinu dana. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku koji liječi Vaše dijete u slučaju da Vam se vid pogorša (povratak napredovanja miopije).

Primjena ovog lijeka može povećati rizik od sinehija (abnormalnih srastanja šarenice) na mjestu gdje se obojeni dio oka spaja s okolnim tkivom.

Ryjunea može uzrokovati zamućen vid zbog čega u bolesnika s mrenom (kataraktom), slabovidnošću (ambliopijom), razrokošću (strabizmom), vid može biti otežan.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Ryjunea, ako se na Vas ili Vaše dijete odnosi sljedeće:

- ako imate progresivnu sindromsku kratkovidnosti dječje dobi, kao što je oštećenje očnog živca obično uzrokovano visokim tlakom u oku (glaukom), progresivni gubitak vida (retinitis pigmentosa), dnevna sljepoća od rođenja (kongenitalna hemeralopija) i poremećaj očnog živčanog vlakna (sindrom mijeliniziranog živčanog vlakna).
- imate srčane probleme kao što su tahikardija (ubrzani rad srca), zatajenje srca (kada srce ne pumpa krv onako kako bi trebalo), koronarna stenoza (suženja krvnih žila koje snabdijevaju krvlju srčani mišić) ili hipertenzija (visok krvni tlak). Bolesnicima koji su nedavno imali srčani udar mogu se javiti abnormalnosti srčanog ritma koje mogu biti opasne po život kada primjenjuju ovaj lijek.
- u bolesnika s vrućicom atropin se mora primjenjivati uz oprez pri visokim temperaturama zbog rizika od visoke tjelesne temperature jer primjena atropina možete uzrokovati narušenu sposobnost regulacije temperature zbog sprječavanja znojenja.
- imate spastičnu paralizu (mišićni poremećaj nogu).
- imate Downov sindrom.

Djeca

Primjena lijeka Ryjunea ne preporučuje se u djece mlađe od 3 godine. Nije poznato je li siguran i djelotvoran u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Ryjunea

Lijek Ryjunea može imati interakcije s drugim lijekovima. Prije nego što Vi ili Vaše dijete primijenite lijek Ryjunea, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove uključujući lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Obavijestite svog liječnika osobito:

- ako uzimate antikolinergike kao što su antihistaminici, fenotiazini, triciklički i tetraciklički antidepressivi, amantadin, kinidin, dizopiramid, metoklopramid.
- ako uzimate lijekove koji sadrže karbakol, pilokarpin ili fizostigmin za snižavanje očnog tlaka.
- ako uzimate simpatomimetike kao što su dobutamin, dopamin, noradrenalin, adrenalin ili izoproterenol.
- ako uzimate lijekove koji sprječavaju slabost mišića (antimiastenike) poput piridostigmina i neostigmina, kalijev citrat ili dodatke prehrani koji sadrže kalij.
- ako uzimate lijekove koji usporavaju mozak ili kralježničku moždinu (središnji živčani sustav).

Ako niste sigurni odnosi li se navedeno na Vas ili Vaše dijete, pitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Tijekom trudnoće, osobito tijekom posljednja 3 mjeseca, lijek Ryjunea smije se primjenjivati samo ako Vaš liječnik smatra da Vam je primjena ovog lijeka nužno potrebna.

Ne preporučuje se primjena ovog lijeka tijekom dojenja jer Ryjunea prelazi u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ryjunea umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima, biciklima, skuterima ili strojevima jer ovaj lijek može uzrokovati smetnje vida ili zamućen vid (pogledajte dio 4., „Moguće nuspojave“). Nemojte voziti, voziti bicikle ili skutere ni upravljati strojevima dok vam se vid ne razbistri. Ovaj učinak može trajati do 14 dana nakon prestanka liječenja.

Ryjunea sadrži benzalkonijev klorid

Ovaj lijek sadrži 0,1 ml benzalkonijeva klorida u jednom ml. Meke kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid zbog čega se može promijeniti njihova boja. Potrebno je ukloniti kontaktne leće prije primjene lijeka te ih ponovno staviti 15 minuta nakon toga.

Benzalkonijev klorid može također uzrokovati nadražaj oka, osobito ako imate suhe oči ili poremećaje rožnice (prozirni sloj prednjeg dijela oka). U slučaju neuobičajenog osjećaja u oku, bockanja ili boli u oku nakon primjene ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

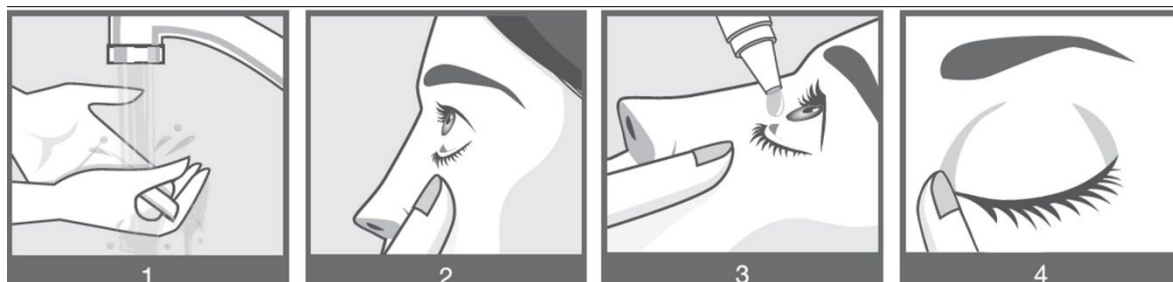
3. Kako primjenjivati lijek Ryjunea

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je po jedna kap lijeka Ryjunea 0,1 mg/ml u svako oko jedanput na dan. Preporučuje se primjena neposredno prije spavanja jer to može pomoći smanjiti utjecaj nuspojava kao što su zamućen vid ili abnormalna osjetljivost očiju na svjetlo (pogledajte dio 4., „Moguće nuspojave“). Liječnik će Vas savjetovati koliko dugo trebate ukapavati kapi.

Ako koristite druge kapi za oko, pričekajte najmanje 15 minuta nakon što ih ukapate, a zatim ukapajte lijek Ryjunea. Ako koristite kontaktne leće, trebate ih ukloniti prije uporabe (pogledajte dio 2. „Ryjunea sadrži benzalkonijev klorid“). Ako koristite mast za oči, treba je koristiti nakon primjene lijeka Ryjunea. Pridržavanje navedenog će pomoći da lijek Ryjunea dospije u oko i započne djelovanje.

Kako se lijek primjenjuje



- Operite ruke prije početka (slika 1).
- Otvorite bočicu. Uklonite labavi plastični prsten s čepa prilikom prvog otvaranja bočice. Posebno pazite da vrh boce s kapaljkom ne dodirne Vaše oko, kožu oko oka ili prste.
- Nemojte primjenjivati ako je sigurnosni prsten za evidenciju otvaranja slomljen ili ako primijetite vidljive znakove oštećenja.
- Odvijte čep boce i stavite ga na čistu površinu tako da je položen na stranu. Nastavite držati bočicu pazeći da vrh ne dođe u dodir ni s čim.
- Držite bocu okrenutu prema dolje, između palca i ostalih prstiju.
- Povucite nadolje donji kapak čistim prstom kako biste formirali „džep“ između kapka i oka (slika 2). Tu ćete ukapati kap.
- Nagnite glavu natrag.
- Postavite vrh kapaljke blizu oka. To možete obaviti ispred zrcala, ako Vam je tako lakše.

- Ne dodirujte oko, kapak, okolno područje ili druge površine vrhom kapaljke. Možete onečistiti kapi za oko.
- Lagano stisnite bočicu kako biste istisnuli jednu kap lijeka Ryjunea u oko (slika 3).
- Ukapajte samo jednu kap u oko. Ako kap promaši oko, pokušajte ponovno.
- Prstom pritisnite kut oka pored nosa. Držite pritisnutim 1 minutu dok oko držite zatvoreno (slika 4). Tu se nalazi mali kanal koji odvodi suze iz oka u nos. Pritiskom na to mjesto zatvarate otvor tog kanala za odvod. Time se sprječava dospijevanje lijeka Ryjunea u ostatak tijela.
- **Morate ukapati kap u svako oko;** ponovite korake za drugo oko dok je bočica otvorena.
- Vratite čep na bočicu da je zatvorite.

Ako primijenite više lijeka Ryjunea nego što ste trebali

Isperite oči toplom vodom. Ne ukapavajte više kapi dok ne dođe vrijeme za sljedeću redovnu dozu.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Ryjunea

Ako ste zaboravili primijeniti ovaj lijek, preskočite dozu i primijenite sljedeće dozu prema uobičajenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati lijek Ryjunea

Nemojte prestati primjenjivati lijek Ryjunea bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom ili liječnikom Vašeg djeteta. Prekid primjene ovog lijeka može dovesti do pogoršanja miopije (povratka napredovanja miopije). Nakon što prestanete primjenjivati ovaj lijek, trebate nastaviti s obavljanjem pregleda očiju tijekom godinu dana. Razgovarajte sa svojim liječnikom ili liječnikom Vašeg djeteta u slučaju pogoršanja vida (povratka napredovanja miopije).

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće nuspojave opažene su prilikom primjene lijeka Ryjunea:

- **Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
 - abnormalna osjetljivost očiju na svjetlo (fotofobija)
- **Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
 - zamućen vid
 - nadražaj očiju
 - proširene zjenice (midrijaza)
 - bol u očima
 - osjećaj da imate nešto u oku (osjećaj stranog tijela)
 - glavobolja
- **Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
 - poteškoće s fokusiranjem vida (poremećaj akomodacije)
 - točkasta područja upale u rožnici (punktiformni keratitis)
 - kvržice u sluznici koja oblaže bjeloočnicu i unutrašnjost očnih kapaka (konjunktivalne papile)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Ryjunea

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Bacite bočicu 4 tjedna nakon prvog otvaranja kako biste spriječili infekcije i upotrijebite novu bočicu.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da plastični prsten oko čepa i grla bočice nedostaje ili je oštećen prije nego što otvorite novu bočicu.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako zbrinuti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što lijek Ryjunea sadrži

- Djelatna tvar je atropinsulfat. Jedan ml otopine sadrži 0,1 mg atropinsulfata.
- Drugi sastojci su benzalkonijev klorid, citratna kiselina (E330), natrijev citrat (E331), natrijev klorid, natrijev hidroksid (E524)/kloridna kiselina (E507) (za prilagođavanje pH), deuterijev oksid. Vidjeti dio 2., „Lijek Ryjunea sadrži benzalkonijev klorid“.

Kako lijek Ryjunea izgleda i sadržaj pakiranja

Ryjunea kapi za oko, otopina (kapi za oko) je bistra, bezbojna tekućina u plastičnoj višedoznoj bočici.

Jedna bočica sadrži 2,5 ml lijeka, a jedno pakiranje sadrži 1 ili 3 bočice s navojnim čepom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Santen Oy
Niittyhaankatu 20,
33720 Tampere, Finska

Proizvođač

Santen Oy
Kelloportinkatu 1,
33100 Tampere, Finska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Santen Oy
Tél/Tel: +32 (0) 24019172

България

Santen Oy
Тел.: +359 (0) 888 755 393

Česká republika

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Danmark

Santen Oy
Tlf.: +45 898 713 35

Deutschland

Santen GmbH
Tel: +49 (0) 3030809610

Eesti

Santen Oy
Tel: +372 5067559

Ελλάδα

Santen Oy
Τηλ: +358 (0) 3 284 8111

España

Santen Pharmaceutical Spain S.L.
Tel: +34 914 142 485

France

Santen
Tél: +33 (0) 1 70 75 26 84

Hrvatska

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Ireland

Santen Oy
Tel: +353 (0) 16950008

Ísland

Santen Oy
Sími: +358 (0) 3 284 8111

Italia

Santen Italy S.r.l.
Tel: +39 0236009983

Lietuva

Santen Oy
Tel: +370 37 366628

Luxembourg/Luxemburg

Santen Oy
Tél/Tel: +352 (0) 27862006

Magyarország

Santen Oy
Tel.: +358 (0) 3 284 8111

Malta

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Nederland

Santen Oy
Tel: +31 (0) 207139206

Norge

Santen Oy
Tlf: +47 21939612

Österreich

Santen Oy
Tel: +43 (0) 720116199

Polska

Santen Oy
Tel.: +48(0) 221042096

Portugal

Santen Oy
Tel: +351 308 805 912

România

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Slovenija

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Slovenská republika

Santen Oy
Tel: +358 (0) 3 284 8111

Suomi/Finland

Santen Oy
Puh/Tel: +358 (0) 974790211

Κύπρος

Santen Oy

Τηλ: +358 (0) 3 284 8111

Sverige

Santen Oy

Tel: +46 (0) 850598833

Latvija

Santen Oy

Tel: +371 677 917 80

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>