

## VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dubine 10 mg/g emulsiovoide

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma emulsiovoidetta sisältää 10 mg otsenoksasiinia

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi gramma emulsiovoidetta sisältää 1 mg:n bentsoehappoa (E 210), 150 mg:aa propyleeniglykolia ja 40 mg:aa stearyylialkoholia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide.

Vaaleankeltainen, homogeeninen emulsiovoide.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Dubine on tarkoitettu käytettäväksi aikuisten, nuorten ja lasten sekä vähintään 6 kuukauden ikäisten vauvojen ei-rakkulaisen märkäruven lyhytaikaiseen hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeistukset tulee ottaa huomioon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset, nuoret ja lapset sekä vähintään 6 kuukauden ikäiset vauvat  
Levitä ohut kerros emulsiovoidetta tulehtuneelle ihoalueelle kaksi kertaa päivässä viiden päivän ajan. Käsitelty ihoalue voidaan haluttaessa peittää steriilillä siteellä tai sideharsolla.

Jos kliinistä vastetta ei saada kolmen päivän sisällä, on hoitoa arvioitava uudelleen ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa.

*Erityisryhmät*

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei tarvitse muuttaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa. Ks. kohta 5.2.

### Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa. Ks. kohta 5.2.

### Pediatriset potilaat

10 mg/g otsenoksasiinia sisältävän emulsiovoiteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

### Antotapa

Otsenoksasiini on tarkoitettu käytettäväksi vain iholle.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Rakkulaisen märkärüven hoitoa otsenoksasiinilla ei suositella (ks. kohta 5.1).

Turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu seuraavassa:

- rakkulainen märkärüpi
- märkärüven haavaumat ovat kokonaispinta-alaltaan yli 100 cm<sup>2</sup> aikuisilla ja nuorilla
- märkärüven haavaumat ovat kokonaispinta-alaltaan yli 100 cm<sup>2</sup> tai yli 2 % kehon pinta-alasta alle 12-vuotiailla lapsilla

Otsenoksasiinin tehoa märkärüven hoidossa ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla on ennestään ihosairauksia.

### Herkistyminen tai vaikea paikallinen ärsytys

Jos otsenoksasiini-emulsiovoiteen käyttö aiheuttaa herkistymistä tai vaikeaa paikallista ärsytystä, on hoito keskeytettävä, emulsiovoide pyyhittävä tarkoin pois iholta ja sopivampi vaihtoehtoinen hoito on aloitettava infektiioon.

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä valmistetta henkilöillä, joiden ihon herkkyys on lisääntynyt, esim. ruusufinnin tai seborroisen ekseeman takia, sillä jo olemassa olevien ihosairauksien pahenemista on havaittu.

### Silmät ja limakalvot

Otsenoksasiini-emulsiovoidetta ei saa joutua silmiin eikä limakalvoille.

### Nieleminen

Valmisteen nielemistä on vältettävä. Tämä on erityisen tärkeää huomioida lapsilla, joilla on haavaumia suun ympärillä.

Dubine sisältää propyleeniglykolia, joka saattaa aiheuttaa ihoärsytystä.

Dubine sisältää stearyylialkoholia, joka saattaa aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa).

Dubine sisältää bentsoehappoa, joka voi ärsyttää ihoa, silmiä ja limakalvoja ja lisätä keskosen ja täysiaikaisen vastasyntyneen keltaisuutta, koska se imeytyy ihon läpi.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Otsenoksasiinin ja muiden paikallisten, samalle ihoalueelle käytettävien lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu eikä sitä suositella.

Otsenoksasiinin on osoitettu aiheuttavan suurilla pitoisuuksilla (100 µM), ihmisen maksan mikrosomeissa CYP3A4:n lievää suoraa kompetitiivista inhibitiota ja mahdollisesti aiheuttavan suurilla pitoisuuksilla (200 µM) CYP2C9:n erittäin lievää aikariippuvaista inhibitiota. Koska systeemisestä altistumista otsenoksasiinille ei kuitenkaan havaittu aikuisilla ja vähintään 6 kuukauden ikäisillä lapsilla, joille oli käytetty paikallisesti 10 mg/g emulsiovoidetta (ks. kohta 5.2), ei ole odotettavaa, että annettaessa samanaikaisesti systeemisesti CYP3A4- ja CYP2C9-substraatteja otsenoksasiini aiheuttaisi niiden aineenvaihdunnan kliinisesti tärkeää inhibitiota.

Otsenoksasiini ei indusoi sytokromi P450 -entsyymejä *in vitro*.

*In vitro* -tiedot viittaavat hyvin vahvasti siihen, että otsenoksasiinin käyttö yhdessä tavallisesti käytettyjen mikrobilääkkeiden kanssa ei vaaranna kliinistä tulosta.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja otsenoksasiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suun kautta altistumisen jälkeen (ks. kohta 5.3).

Raskauden aikaisia vaikutuksia ei ole odotettavissa sillä otsenoksasiinin systeeminen altistus on merkityksetöntä.

Dubinea voi käyttää raskauden aikana.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö otsenoksasiini ihmisen rintamaitoon. Otsenoksasiinin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä otsenoksasiinin systeeminen altistus rintaruokkivalle naiselle on merkityksetön. Dubinea voi käyttää rintaruokinnan aikana. Varotoimena tulisi välttää Dubinen käyttämistä rintojen alueelle. Näin varmistetaan, ettei valmistetta joudu tahattomasti imevän vauvan suuhun.

##### Hedelmällisyys

Otsenoksasiinin vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläintutkimuksissa ei ole todettu hoitoon liittyviä vaikutuksia uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dubinella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 559 potilasta ja joilla ihon pinnallista infektiota hoidettiin otsenoksasiini-emulsiovoiteella, yleisin ilmoitettu haittavaikutus oli voidellun alueen ärsytys noin 1 %:lla potilaista.

Kliinisissä tutkimuksissa ei raportoitu merkittävistä turvallisuuskysymyksistä.

## Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Yleisyydestä on käytetty seuraavaa luokitusta: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset luetellaan esiintyvyyssryhmissä vakavuudeltaan laskevassa järjestyksessä:

<b>Elinjärjestelmät</b>	<b>Melko harvinainen</b>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Annostuspaikan ärsytys
	Annostuspaikan kutina

## Pediatriset potilaat

Kliinisen kehitysohjelman aikana ei ole raportoitu lääkkeen haittavaikutuksista lapsilla.

Haittavaikutusten esiintyvyyden, tyyppin ja vakavuuden odotetaan olevan lapsilla samanlainen kuin aikuisilla.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Mahdolliset joko paikallisen käytön tai tahattoman nielemisen aiheuttamat yliannostuksen oireet hoidetaan oireenmukaisesti.

Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: paikallisantibiootit ja kemoterapia-aineet, paikallisantibiootit. ATC-koodi: D06AX14

#### *Vaikutusmekanismi*

Otsenoksasiini on fluoraamaton kinoloni, joka vaikuttaa inhibitorisesti bakteerien kahteen DNA-replikaatioentsyymiin, DNA-gyraasi A:han ja topoisomeraasi IV:ään. Tätä vaikutusta välittää kinolonien kyky stabiloida DNA:n ja sekä DNA-gyraasin että topoisomeraasi IV:n komplekseja ja siten estää replikaatiohaarukan etenemistä.

Otsenoksasiinin bakterisidinen vaikutus on osoitettu annos-vastekokeiden avulla.

#### *Resistenssimekanismi*

Kinoloniresistenssin kehittymisen aiheuttavat pistemutaatiot DNA-gyraasin (*gyrA*) ja topoisomeraasi IV:n (*grlA*) geenien erillisillä alueilla, joita kutsutaan kinoloniresistenssin määrittäviksi alueiksi (Quinolone Resistance-Determining Regions, QRDR).

Otsenoksasiinilla on kaksi vaikutuskohdetta. Se inhiboi DNA-gyraasia ja topoisomeraasi IV:ää, osoittaen kykyä inhiboida kumpaakin entsyymiä. Tämän inhiboivan kohdevaikutuksen ja bakterisidisen ominaisuuden takia otsenoksasiinille spontaanisti resistenttejä mutanteja esiintyy vähän.

Grampositiivisilla organismeilla otsenoksasiinilla ei ole osoitettu olevan ristiresistenssiä muiden kaupallisten bakteerilääkeryhmien kanssa, ja se säilyttää vaikutuksensa herkkyysraja-arvon alapuolella mutanteihin, jotka ovat resistenttejä muille markkinoilla oleville kinoloneille.

Huomionarvoista on, että otsenoksasiini vaikuttaa samalla tavalla kaikkien tutkittujen bakteerilajien sekä metisilliiniherkkiin että metisilliiniresistentteihin kantoihin.

### *Farmakodynaamiset vaikutukset*

#### Antibakteerinen spektri

Otsenoksasiinille on ominaista sen teho ja bakterisidinen vaikutus kliinisiin bakteeri-isolaatteihin, joihin liittyy ihoinfektioita, mukaan lukien *S. aureus* ja *S. pyogenes*. Ehdotetut epidemiologiset raja-arvot (ECOFF) *S. aureukselle* ja *S. pyogenesille* ovat 0,008 ja 0,06 µg/ml, vastaavasti. Populaatioiden väliset erot herkkyydessä valmisteelle eivät kuitenkaan aina liity valmisteen kliinisiin herkkyysraja-arvoihin ja terapeutisiin ominaisuuksiin. Siksi EUCAST olettaa, että ECOFF-arvoja käyttäen saatetaan aliarvioida paikallisvalmisteiden joidenkin aineiden vaikutusta.

<u>Yleisesti herkät lajit</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>1</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>1</sup>
<i>Staphylococcus capitis</i> *
<i>Staphylococcus epidermidis</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> *
<i>Staphylococcus lundunensis</i> *
<i>Staphylococcus warneii</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
MR- <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) <sup>*2</sup>
MR- <i>Staphylococcus epidermidis</i> *
MR-koagulaasinegatiiviset stafylokokit (MR-CNS)*
MR- <i>Streptococcus pyogenes</i> *
MR- <i>Streptococcus agalactiae</i>

<sup>1</sup>Vaikutus on osoitettu tyydyttävästi kliinisissä tutkimuksissa.

<sup>2</sup>*In vitro* otsenoksasiini vaikutti yhtäläisesti sekä *S. aureus* metisilliinialttiisiin että metisilliiniresistentteihin kantoihin. Kliinisissä tutkimuksissa potilaiden tauti lieveni tai parantui kokonaan kliinisesti kaikissa tapauksissa.

\* *In vitro* otsenoksasiinilla on osoitettu olevan laaja bakterisidinen spektri, erityisesti grampositiivisiin bakteereihin. Otsenoksasiinin vaikutus ulottuu bakteerikantoihin, jotka ovat resistenttejä muille antibiooteille, kuten mupirosiinille, kinoloneille ja metisilliinille.

### *Kliininen teho ja turvallisuus*

Otsenoksasiini 10 mg/g emulsiovoiteen vertailemiseksi lumelääkkeeseen on suoritettu kaksi satunnaistettua sokkoutettua monikeskustutkimusta, joissa hoidettiin aikuisten ja lasten märkärupea (yhdessä tutkimuksessa retapamuliini otettiin mukaan sisäiseksi kontrolliksi).

	<b>Yhteensä</b>	<b>Otsenoksasiini</b>	<b>Lumelääke</b>
N	723	361	362
0–6 kuukautta	4 (0,5 %)	1 (0,3 %)	3 (0,8 %)
6 kuukautta – < 2 vuotta	24 (3,3 %)	11 (3,0 %)	13 (3,6 %)
2 vuotta – < 12 vuotta	387 (53,5 %)	196 (54,3 %)	191 (52,8 %)
12 vuotta – < 18 vuotta	83 (11,5 %)	42 (11,6 %)	41 (11,3 %)
≥ 18 vuotta	225 (31,1 %)	111 (30,7 %)	114 (31,5 %)

### Kliininen hoitovaste

	<b>Otsenoksasiini</b>		<b>Lumelääke</b>	
	<b>Tutkimus 1</b> (N = 155) n (%)	<b>Tutkimus 2</b> (N = 206) n (%)	<b>Tutkimus 1</b> (N = 156) n (%)	<b>Tutkimus 2</b> (N = 206) n (%)
<i>Ensisijainen tehokkuuden päätapahtuma</i>				
Kliinisesti onnistunut hoito käynnillä 3 (päivä 6–7) <sup>a</sup>				
Kliinisesti onnistunut hoito	54 (34,8)	112 (54,4)	30 (19,2)	78 (37,9)
Kliinisesti epäonnistunut hoito	98 (63,2)	91 (44,2)	120 (76,9)	121 (58,7)
Ei kyetty määrittämään	3	3	6	7

<sup>a</sup> Ero onnistumisprosentissa oli hyvin samankaltainen kummassakin kliinisessä tutkimuksessa (noin 0,16) ja tilastollisesti merkitsevä kummassakin tapauksessa. Tämä varmisti kliinisesti onnistuneen hoidon otsenoksasiiniryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään hoidon päättyessä.

- Hoitoa vertailtiin käyttäen kliinisesti onnistuneen hoidon ja kliinisesti epäonnistuneen hoidon tulosmuuttujia. Kliinisesti onnistunut hoito ilman täydellistä onnistumista katsottiin kliinisesti epäonnistuneeksi.
- Kun puuttuvat vasteet katsottiin kliinisesti epäonnistuneen hoidon aiheuttamiksi, suoritettiin lisäanalyysi herkkyden arvioimiseksi. Ero onnistumisprosentissa oli tilastollisesti merkityksellinen (ero 0,165; 95 % luottamusväli 0,070–0,260;  $p < 0,001$ ).

Yleisimmin havaitut patogeenit olivat *Staphylococcus aureus* ja *Staphylococcus pyogenes*. Myös mikrobiologinen onnistumisprosentti oli tilastollisesti merkittävästi parempi otsenoksasiinilla verrattuna lumelääkkeeseen.

Kliinisiin otsenoksasiinitutkimuksiin rekrytoitujen rakkulaista märkärupea sairastavien potilaiden määrä oli hyvin rajallinen. Kun keskeisten tutkimusten tiedot yhdistetään, rekrytoitiin otsenoksasiiniryhmiin kaikkiaan 56 potilasta, joilla oli rakkulainen märkärupi. Yhdistetty kliininen vaste rakkulaiselle märkärupelle oli 30 % (17/56 potilasta) otsenoksasiiniryhmässä ja 32 % (20/61) lumelääkeryhmässä. Kliinisesti onnistuneen hoidon saavuttaneiden potilaiden osuus otsenoksasiini 1 % -emulsiovoideryhmän rakkulaisten alaryhmässä oli hyvin erilainen näissä kahdessa tutkimuksessa: 15,6 % (5/32) tutkimuksessa 1 ja 50 % (12/24) tutkimuksessa 2.

### Mikrobiologinen vaste

	<b>Otsenoksasiini</b>		<b>Lumelääke</b>	
	<b>Tutkimus 1</b> (N = 154) n (%)	<b>Tutkimus 2</b> (N = 125) n (%)	<b>Tutkimus 1</b> (N = 152) n (%)	<b>Tutkimus 2</b> (N = 119) n (%)
Bakteriologisesti onnistunut hoito (%) käynnillä 2 (päivä 3–4)				
Mikrobiologisesti onnistunut hoito	109 (70,8)	109 (87,2)	58 (38,2)	76 (63,9)
Mikrobiologisesti epäonnistunut hoito	37 (24)	16 (12,8)	90 (59,2)	32 (26,9)
Ei kyetty määrittämään	8	0	4	11

Bakteriologisesti onnistunut hoito (%) käynnillä 3 (hoidon päättyessä, päivä 6–7)				
Mikrobiologisesti onnistunut hoito	122 (79,2)	115 (92)	86 (56,6)	87 (73,1)
Mikrobiologisesti epäonnistunut hoito	16 (10,4)	8 (6,4)	55 (36,2)	20 (16,8)
Ei kyetty määrittämään	16	2	11	12

Harvat *S. aureus* -infektiot olivat resistenttejä metisilliinille, siprofloksasiinille, mupiroosiinille, fusidiinihapolle tai retapamuliinille.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla ja märkärupnea sairastavilla aikuispotilailla ei havaittu havaittavia systeemisiä altistumistasoja otsenoksasiini 10 mg/g -emulsiovoiteen toistuvan, enintään 7 päivää jatkuneen ehjälle tai haavaiselle iholle käyttämisen jälkeen.

### Jakautuminen

[14C]-otsenoksasiinin plasman proteiineihin sitoutuminen oli kohtalaista (~80–85 %) ihmisen ja koiran plasmassa eikä näyttänyt riippuvan pitoisuudesta.

### Biotransformaatio

Otsenoksasiini erittyi eläintutkimuksissa pääasiassa muuttumattomana (minisiat ja rotat).

### Eliminaatio

Koska kliinisissä tutkimuksissa ei todettu havaittavia systeemisiä altistumistasoja, ei eliminaatiota ole tutkittu ihmisillä.

### Erityisryhmät

Farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla potilaille, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt. Turvallisuusongelmia ei kuitenkaan odoteta havaitsemattomissa olevien systeemisten plasmatasojen takia.

### Pediatriset potilaat

Yhdelläkään märkärupnea sairastavalla lapsella (ikä > 6 kuukautta) ei havaittu systeemisiä altistumistasoja otsenoksasiini 10 mg/g -emulsiovoiteen paikallisen kahdesti päivässä viiden päivän ajan jatkuneen käytön jälkeen. Poikkeuksen muodostivat yhden potilaan verinäytteet, joissa pitoisuudet olivat hyvin lähellä havaitsemisrajaa (0,5 ng/ml).

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

### Toistuvan annon tutkimukset

Paikallisesti annosteltuna otsenoksasiini oli hyvin siedetty. Iholle annettuna kerta-annoksen jälkeen otsenoksasiinin plasmatasot olivat alle havaitsemisrajan (LOQ), ja vain matalia systeemisen altistuksen tasoa havaittiin 28 päivää jatkuneen iholle annostelun jälkeen.

Otsenoksasiini oli myös hyvin siedetty minisioilla 28 peräkkäisenä päivänä tapahtuneen iholle annostelun jälkeen sekä ehjällä että haavautuneella iholla.

Rotilla ja koirilla suoritetuissa 28 päivän toistuvien suun kautta annettavien annosten toksikologisissa tutkimuksissa, joissa saavutettiin riittävä systeeminen altistus, NOAEL-arvo oli 125 mg/kg/päivä rotille suoritetussa tutkimuksessa ja 50 mg/kg/päivä koirille suoritetussa tutkimuksessa. Koska systeeminen altistuminen on merkityksentöntä, ei haittavaikutuksia ole odotettavissa.

## Geenitoksisuus

Todisteita mutageenisuudesta/geenitoksisuudesta ei havaittu arvioitaessa vaaditulla tavanomaisella geenitoksisuustestisarjalla, jossa arvioidaan geenitoksisia vaikutuksia (Amesin testi, hiiren lymfooma-analyysi ja rotan *in vivo* -mikrotuma-analyysi).

## Lisääntymiseen liittyvä toksisuus

Systeeminen altistuminen otsenoksasiinille suun kautta enintään annoksina 500 mg/kg/päivä rotilla ei indusoinut haittavaikutuksia uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen, synnytykseen, imetykseen tai maternaaliseen käytökseen F0-sukupolvessa eikä vaikuttanut lisääntymisparametreihin tai kasvuun F1-sukupolvessa, jossa osoitettiin pentujen plasmasta (F1-sukupolvi) kvantifioitavia otsenoksasiinitasoja päivänä 14 synnytyksen jälkeen. Kaneilla havaittiin annoksella 40 mg/kg/päivä implantaation jälkeisen kuolleisuuden lisääntymistä ja vastaavaa elävien sikiöiden määrän vähenemistä pentuetta kohden. Lisäksi rotilla annoksella enintään 500 mg/kg/päivä ja kaneilla annoksella 40 mg/kg/päivä havaittiin kantoaikana sikiöiden painon laskua, mikä puolestaan aiheutti viivettä luuston kehitykseen, mutta valmiste ei indusoinut makroskooppisia sikiön sisäelinten tai luuston poikkeavuuksia.

## Nuoret eläimet

Nuorilla koirilla suoritetussa, 2 viikkoa kestäneessä oraalisisä toistuvan annon toksisuustutkimuksessa, jossa saavutettiin riittävä systeeminen altistus, NOAEL-arvo oli 100 mg/kg/päivä.

Toksisuudesta nivelille ei saatu todisteita.

## Paikallinen siedettävyys

Kinoloneihin yleisesti liittyviä haittavaikutuksia, kuten fototoksisuus, fotoallergeenisuus ja herkistyspotentiaali, ei ole vielä havaittu otsenoksasiinilla suoritetuissa ei-kliinisissä tutkimuksissa.

## Ympäristöriskien arviointi

Ympäristöriskien arviointitutkimuksissa on osoitettu, että otsenoksasiini voi muodostaa vaaran vesiympäristölle.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Makrogolistearaatti  
Etyleeniglykolimonopalmiitostearaatti  
Oleoyylimakrogoliglyseridit  
Oktyylidodekanoli  
Stearyylialkoholi  
Propyleeniglykoli  
Bentsoehappo (E 210)  
Puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3 Kestoaika**

Avaamaton putki: 3 vuotta



Avatun lääkevalmisteen säilyvyys: 45 päivää.

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alumiiniputki, jossa on valkoinen kierrekorkki. Putken sisäpuolella on epoksifenolilakkaus ja putken päässä tiivistelakkaus.

Dubine on saatavilla putkessa, joka sisältää 10 g emulsiovoidetta.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Avaamisen jälkeen putkea voi käyttää uudelleen toisella hoitokerralla, edellyttäen, ettei avatun lääkevalmisteen 45 päivän säilyvyysaika ylitä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Tämä lääkevalmiste voi muodostaa vaaran ympäristölle (ks. kohta 5.3).

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Ferrer Internacional, S.A.  
Gran Vía Carlos III, 94  
08028 – Barcelona  
Espanja

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

34120

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

02.07.2018