

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Elymbus 0,1 mg/g gel za oko v enodmernem vsebniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g gela za oko vsebuje 0,1 mg bimatoprost.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gel za oko
brezbarven, opalescenten gel
pH: 6,9 – 7,9
osmolalnost: 250 – 300 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zniževanje zvišanega očesnega tlaka pri kroničnem glavkomu odprtega zakotja in okularni hipertenziji pri odraslih (v monoterapiji ali kot adjuvantna terapija z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen odmerek je ena kapljica v prizadeto oko (oči) enkrat na dan, zvečer. Odmerjanje naj ne presega dajanja enkrat na dan, kajti pogostejše vkapanje lahko zmanjša učinek zniževanja očesnega tlaka.

Posebne populacije

Bolniki z okvaro jeter:

Zdravila Elymbus niso preučevali pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter in ga je zato pri takšnih bolnikih potrebno uporabljati previdno. Pri bolnikih z anamnezo blage bolezni jeter ali nenormalnih vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST) in/ali celokupnega bilirubina, kapljice za oko, ki so vsebovale bimatoprost v jakosti 0,3 mg/ml, v obliki raztopine (s konzervansom), v 24 mesecih niso imele neželenega učinka na delovanje jeter.

Bolniki z okvaro ledvic:

Zdravila Elymbus niso preučevali pri bolnikih z ledvično okvaro in ga je zato pri takšnih bolnikih potrebno uporabljati previdno.

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost zdravila Elymbus pri otrocih, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani.

Način uporabe

Samo za okularno uporabo.

Uporabe bimatoprost niso preučevali pri bolnikih, ki uporabljajo kontaktne leče. Zato je potrebno

kontaktne leče pred vkapanjem gela v oči odstraniti in se jih lahko ponovno vstavi po 15 minutah. Če bolnik uporablja več kot eno lokalno zdravilo za oči, jih je potrebno uporabiti vsaj 15 minut pred zdravilom Elymbus. Zdravilo Elymbus je potrebno vkapati nazadnje. Enoodmerni vsebnik vsebuje dovolj raztopine gela za oko za zdravljenje obeh oči.

Samo za enkratno uporabo

To zdravilo je sterilni gel za oko brez konzervansov. Po odprtju enoodmernega vsebnika je treba gel takoj vkapati v prizadeto oko (oči). Ker po odprtju ne moremo ohraniti sterilnosti izdelka, je treba preostalo vsebino zdravila zavreči takoj po uporabi.

Bolnikom je treba povedati:

- naj se z vrhom kapanke ne dotikajo oči ali vek,
- naj gel za oko uporabijo takoj po odprtju enoodmernega vsebnika in da vsebnik zavržejo takoj po uporabi,
- naj hranijo neodprte enoodmerne vsebnike v vrečici.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Oči

Pred začetkom zdravljenja je potrebno bolnika obvestiti o možni periorbitopatiji, povezani s prostaglandinskimi analogi (PAP - Prostaglandin Analogue Periorbitopathy), in povečani pigmentaciji šarenice, saj so to spremembe, ki so jih opazili med zdravljenjem s kapljicami za oko v obliki raztopine, ki so vsebovale bimatoprost v jakosti 0,3 mg/ml (s konzervansom). Nekatere od teh sprememb so lahko trajne in lahko vodijo do zmanjšanja vidnega polja in do razlik v videzu oči, če je zdravljeno le eno oko (glejte poglavje 4.8).

Občasno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) so poročali o cistoidnem makularnem edemu kot posledici zdravljenja s kapljicami za oko v obliki raztopine, ki so vsebovale bimatoprost v jakosti 0,3 mg/ml (s konzervansom). Zato je treba pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za makularne edeme (npr. bolniki z afakijo, bolniki s psevdofakijo s poškodovano posteriorno lečno kapsulo) zdravilo Elymbus uporabljati previdno.

Pri uporabi kapljic za oko v obliki raztopine, ki so vsebovale bimatoprost v jakosti 0,3 mg/ml (s konzervansom), so redko spontano poročali o reaktivaciji predhodnih infiltratov roženice ali očesnih okužbah. Pri bolnikih s pomembnimi virusnimi okužbami očesa (npr. z virusom herpes simpleks) ali uveitisom/iritisom v anamnezi je treba zdravilo Elymbus uporabljati previdno.

Zdravila Elymbus niso preizkušali pri bolnikih z očesnimi vnetji, neovaskularnim in z vnetjem pogojenim glavkomom zaprtega zakotja, kongenitalnim glavkomom ali glavkomom zoženega zakotja.

Koža

Na območjih, kjer je raztopina zdravila Elymbus večkrat v stiku s površino kože, se lahko pojavi rast dlak (glejte poglavje 4.8). Zato je treba zdravilo Elymbus uporabljati v skladu z navodili in preprečiti, da steče na lica ali druge predele kože.

Respiratorni sistem

Zdravila Elymbus niso preizkušali pri bolnikih z oslabeлим delovanjem respiratornega sistema. Čeprav je o bolnikih z anamnezo astme ali kronične obstruktivne pljučne bolezni na voljo malo podatkov, obstajajo poročila o poslabšanju astme, dispneje ali kronične obstruktivne pljučne bolezni in poročila o astmi po prihodu zdravila na trg (glejte poglavje 4.8). Pogostnost teh simptomov ni znana. Bolnike s

kronično obstruktivno pljučno boleznijo, astmo ali oslabelem delovanjem respiratornega sistema zaradi drugih bolezenskih stanj je treba zdraviti previdno.

Kardiovaskularni sistem

Zdravila Elymbus niso preučevali pri bolnikih z obliko srčne blokade težjo kot prve stopnje ali pri nekontroliranem kongestivnem srčnem popuščanju. Glede uporabe kapljic za oko v obliki raztopine, ki vsebujejo bimatoprost v jakosti 0,3 mg/ml (s konzervansom), obstaja majhno število spontanih poročil o bradikardiji ali hipotenziji (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so nagnjeni k počasnemu srčnemu utripu ali nizkemu krvnemu tlaku, je treba zdravilo Elymbus uporabljati previdno.

Druge informacije

V študijah uporabe bimatoprost v jakosti 0,3 mg/ml pri bolnikih z glavkomom ali okularno hipertenzijo, je bilo ugotovljeno, da lahko večkratna izpostavljenost očesa več kot enemu odmerku bimatoprost na dan zmanjša učinek zniževanja očesnega tlaka (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki zdravilo Elymbus uporabljajo z drugimi analogi prostaglandina, je treba spremljati glede sprememb očesnega tlaka.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli.

Ker je sistemska koncentracija bimatoprost pri lokalni uporabi kapljic za oko v obliki raztopine, ki vsebujejo bimatoprost v jakosti 0,3 mg/ml (s konzervansom), na očeh izjemno majhna (manj kot 0,2 ng/ml), interakcij pri ljudeh ni pričakovati.

Bimatoprost se biotransformira s katerikoli od številnih encimov ali poti (glejte poglavje 5.2). Pri predkliničnih študijah ni bilo opaziti učinka na jetrne encime, ki metabolizirajo zdravilo.

Pri kliničnih študijah so kapljice za oko v obliki raztopine, ki vsebujejo bimatoprost v jakosti 0,3 mg/ml (s konzervansom), uporabili sočasno s številnimi drugimi očesnimi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, brez dokazov o interakcijah.

Sočasna uporaba bimatoprost in drugih zdravil proti glavkomu, poleg lokalnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta med adjuvantno terapijo glavkoma, ni bila raziskana.

Pri bolnikih z glavkomom ali okularno hipertenzijo se lahko, pri uporabi z drugimi analogi prostaglandina, zmanjša učinek zniževanja očesnega tlaka analogov prostaglandina (npr. zdravilo Elymbus; glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi bimatoprost pri nosečnicah. Študije na živalih so pri velikih odmerkih, ki so bili toksični za samice, pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Če ni nujno potrebno, zdravila Elymbus med nosečnostjo ni dovoljeno uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se bimatoprost izloča v materino mleko pri človeku. Študije na živalih so pokazale, da se bimatoprost izloča v mleko. Treba se je odločiti, ali naj se prekine dojenje ali naj se prekine zdravljenje z zdravilom Elymbus, pri tem pa je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Elymbus za mater.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih bimatoprost na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Elymbus ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Tako kot pri kateremkoli drugemu zdravljenju oči morajo bolniki, če se jim po vkapanju pojavi začasno zamegljen vid, počakati z vožnjo ali upravljanjem strojev, dokler se vid ne zbistri.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Elymbus so poročali o naslednjih neželenih učinkih. V kliničnih preskušanjih je bilo zdravilo Elymbus izpostavljenih 467 bolnikov. Najpogostejše poročani neželeni učinki pri zdravilu Elymbus so bili hiperemija veznice (11,3 %), draženje očesa (10,1 %), srbenje očesa (6 %), suho oko (5,6 %), občutek tujka v očesu (5,1 %), povečano solzenje (3 %), bolečine v očeh (1,5 %) in prehodno zamegljen vid (1,5 %). V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki, ugotovljeni pri zdravilu Elymbus. Večinoma so bili očesni, blagi in noben ni bil resen.

Neželeni učinki povezani z zdravilom Elymbus so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih v preglednici 1. Pri razvrščanju po pogostnosti so neželeni učinki v vsaki skupini navedeni v padajočem zaporedju, od bolj do manj resnih.

Preglednica 1

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Očesne bolezni</i>	zelo pogosti	hiperemija veznice, draženje očesa
	pogosti	srbenje očesa, bolečine v očeh, suhe oči, občutek tujka v očeh, prehodno zamegljen vid*, povečano solzenje
	občasni	točkasti keratitis, pigmentacija veke, rast trepalnic, ekcem veke, edem vek, astenopija, neinfekcijski konjunktivitis, blefaritis, periorbitopatija, povezana s prostaglandinskimi analogi (vključno s ptozo), parestezija, izcedek iz očesa, madaroza, fotofobija, temnjenje trepalnic
<i>Bolezni živčevja</i>	občasni	omotica

* začasno zamegljen vid po okularni uporabi gela za oči (glejte poglavje 4.7)

V 12-mesečni klinični študiji faze III so se neželeni učinki pojavili pri približno 38 % bolnikov, ki so prejeli kapljice za oko v obliki raztopine, ki so vsebovale bimatoprost v jakosti 0,1 mg/ml (s konzervansom). Neželeni učinek, o katerem so poročali najpogostejše, je bila hiperemija veznice (večinoma komaj opazna do blaga in brez vnetja), ki se je pojavila pri 29 % bolnikov. V 12-mesečni študiji je zaradi neželenih dogodkov zdravilo prenehalo jemati približno 4 % bolnikov.

Med kliničnimi preskušanji uporabe kapljic za oko v obliki raztopine, ki so vsebovale bimatoprost v jakosti 0,1 mg/ml (s konzervansom), ali po prihodu zdravila na trg so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Večinoma so se pojavljali na očesu, bili so blagi in niso bili resni.

Preglednica 2

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	neznana pogostnost	preobčutljivostne reakcije, vključno z znaki in simptomi alergije oči in alergijskega dermatitis
<i>Bolezni živčevja</i>	občasni	glavobol
	neznana pogostnost	omotica
<i>Očesne bolezni</i>	zelo pogosti	hiperemija veznice, periorbitopatija, povezana s prostaglandinskimi analogi
	pogosti	točkasti keratitis, draženje očesa, srbenje očesa, rast trepalnic, bolečine v očeh, eritem veke, pruritus veke
	občasni	astenopija, zamegljen vid, konjunktivna motnja, konjunktivni edem, hiperpigmentacija šarenice, madaroza, edem vek
	neznana pogostnost	pigmentacija veke, makularni edem, suhe oči, izcedek iz oči, očesni edem, občutek tujka v očeh, povečano solzenje, neprijeten občutek v očesu, fotofobija
<i>Žilne bolezni</i>	neznana pogostnost	hipertenzija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	neznana pogostnost	astma, poslabšanje astme, poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni in dispneja
<i>Bolezni prebavil</i>	občasni	navzea
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	pogosti	hiperpigmentacija kože, hipertrichoza
	občasni	suha koža, tvorba krast na robovih vek, pruritus
	neznana pogostnost	sprememba barve kože (periokularno)
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	pogosti	draženje na mestu uporabe

Opis izbranih neželenih učinkov

Periorbitopatija, povezana s prostaglandinskimi analogi (PAP)

Prostaglandinski analogi, vključno z zdravilom Elymbus lahko povzročijo periorbitalne lipodistrofične spremembe, ki lahko privedejo do poglobitve sulkusa očesne veke, povešenosti veke, enoftalmusa, retrakcije veke, zmanjšanja dermatohalaze in vidnosti inferiornega dela sklere. Spremembe so običajno

blage, lahko se pojavijo že po enem mesecu po začetku zdravljenja z zdravilom Elymbus ter lahko povzročijo zmanjšanje vidnega polja, tudi če bolnik tega ne opazi. Periorbitopatija, povezana s prostaglandinskimi analogi, je povezana tudi s hiperpigmentacijo ali spremembo barve in čezmerno poraščenostjo kože okrog oči. Za vse spremembe so opazili, da so deloma ali v celoti reverzibilne po prekinitvi zdravljenja ali prehodu na drugo zdravljenje.

Hiperpigmentacija šarenice

Hiperpigmentacija šarenice bo verjetno trajna. Pigmentacija se spremeni zaradi povečane vsebnosti melanina v melanocitih in ne zaradi povečanega števila melanocitov. Dolgoročni učinki hiperpigmentacije šarenice niso znani. Sprememba barve šarenice ob uporabi bimatoprost je lahko nezaznavna nekaj mesecev ali let. Rjava pigmentacija okoli zenice se v prizadetem očesu običajno koncentrično razširi proti periferiji šarenice, ki postane v celoti ali delno bolj rjava. Zdravljenje kot kaže ne vpliva na znamenja in pege šarenice. Po 12 mesecih je bila incidenca hiperpigmentacije šarenice pri uporabi kapljic za oko v obliki raztopine, ki so vsebovale bimatoprost v jakosti 0,1 mg/ml, 0,5 %. Pri uporabi kapljic za oko v obliki raztopine, ki so vsebovale bimatoprost v jakosti 0,3 mg/ml, je bila incidenca po 12 mesecih 1,5 % (glejte poglavje 4.8, preglednica 3) in se v naslednjih 3 letih zdravljenja ni povečala.

V kliničnih študijah je bilo s kapljicami za oko v obliki raztopine, ki so vsebovale bimatoprost v jakosti 0,3 mg/ml (s konzervansom), zdravljenih prek 1800 bolnikov. S kombinacijo podatkov iz faze III monoterapije in adjuvantne terapije s kapljicami za oko v obliki raztopine, ki so vsebovale bimatoprost v jakosti 0,3 mg/ml (s konzervansom), so bila najpogostejša poročila o neželenih učinkih, kot posledica zdravljenja:

- rast trepalnic pri do 45 % bolnikov v prvem letu, z upadom števila novih poročil na 7 % pri 2 letih in na 2 % pri 3 letih;
- hiperemija veznice (najpogosteje komaj opazna do blaga in domnevno nevnetnega izvora) pri do 44 % bolnikov v prvem letu, z upadom števila novih poročil na 13 % pri 2 letih in na 12 % pri 3 letih;
- okularni pruritus pri do 14 % bolnikov v prvem letu, z upadom števila novih poročil na 3 % pri 2 letih in na 0 % pri 3 letih. Manj kot 9 % bolnikov je prekinilo zdravljenje zaradi kateregakoli neželenega učinka v prvem letu, s 3 % porastom števila prekinitev zdravljenja bolnikov v 2. in 3. letu.

Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali v povezavi z uporabo kapljic za oko v obliki raztopine, ki so vsebovale bimatoprost v jakosti 0,3 mg/ml, so prikazani v preglednici 3. V preglednici so tudi neželeni učinki, ki so se pojavili pri obeh jakostih kapljic za oko, vendar različno pogosto. Večinoma so se pojavljali na očesu, bili so blagi do zmerni in niso bili resni. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni živčevja</i>	pogosti	glavobol
	občasni	omotica
<i>Očesne bolezni</i>	zelo pogosti	srbenje očesa, rast trepalnic
	pogosti	erozija roženice, pekoče oči, alergijski konjunktivitis, blefaritis, slabšanje ostrine vida, astenopija, konjunktivni edem, občutek tujka v očesu, suhe oči, bolečine v očeh, fotofobija, solzenje, očesni izcedek, motnje vida/zamegljen vid, povečana pigmentacija iris, temnenje trepalnic
	občasni	retinalne krvavitve, uveitis,

		cistoidni makularni edem, iritis, blefarospazem, retrakcija vek, periorbitalni eritem
<i>Žilne bolezni</i>	pogosti	hipertenzija
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	občasni	hirzutizem
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	občasni	astenija
<i>Preiskave</i>	pogosti	nenormalni testi jetrne funkcije

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja in ni verjetno, da bi se pojavili pri lokalni uporabi na očeh.

Če se pojavijo znaki prevelikega odmerjanja, naj bo zdravljenje simptomatsko in podporno. Če se zdravilo Elymbus pomotoma zaužije, je lahko koristna naslednja informacija: v dvotedenskih študijah, pri peroralnem zaužitju pri podganah in miših, odmerki v koncentraciji do 100 mg/kg/dan niso povzročili toksičnosti. Ta odmerek je najmanj 1100-krat večji kot nenamerno zaužit odmerek celotne vsebine pakiranja zdravila Elymbus (30 x 0,3 g enodmernih vsebnikov; 0,9 g), pri otroku, ki tehta 10 kg.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očne bolezni, analogi prostaglandina, Oznaka ATC: S01EE03.

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja, s katerim bimatoprost znižuje zvišan očesni tlak pri ljudeh, je povečanje iztekanja prekatne vodice skozi trabekularno omrežje in povečanje uveoskleralnega iztekanja. Zniževanje očesnega tlaka se začne približno 4 ure po prvem vkapanju. Največji učinek je dosežen v približno 8 do 12 urah in traja najmanj 24 ur.

Bimatoprost je močno delujoča učinkovina za zmanjšanje očesnega tlaka. Je sintetični prostamid, strukturno podoben prostaglandinu $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), ki ne deluje preko kateregakoli znanega prostaglandinskega receptorja. Bimatoprost selektivno posnema učinke pred kratkim odkritih biosintetiziranih učinkovin, imenovanih prostamidi. Struktura prostamidnega receptorja še ni odkrita.

Klinična učinkovitost in varnost

V randomizirani, za raziskovalce slepi, multicentrični, 3-mesečni klinični študiji faze III so primerjali učinkovitost in varnost zdravila Elymbus brez konzervansa z referenčnim zdravilom, ki vsebuje bimatoprost v jakosti 0,1 mg/ml, v obliki kapljic za oko, raztopine, s konzervansom, pri zniževanju intraokularnega tlaka (IOP - IntraOcular Pressure) pri 485 bolnikih z glavkomom ali okularno hipertenzijo. Med študijo so imeli bolniki dva randomizirana obiska (6. in 12. teden). Povprečna starost udeležencev študije je bila 63,4 leta (razpon od 30 do 91 let).

Študija je bila zasnovana tako, da pokaže neinferiornost zdravila Elymbus glede na referenčno zdravilo, ki vsebuje bimatoprost v jakosti 0,1 mg/ml, oba odmerjena enkrat na dan zvečer.

Primarni končni cilj učinkovitosti je bila povprečna sprememba intraokularnega tlaka (IOP) od izhodiščne vrednosti v 3 časovnih točkah (08:00, 10:00 in 16:00) v 12. tednu. Uporabljena meja neinferiornosti je bila razlika v povprečnem IOP $\leq 1,5$ mmHg za vse časovne točke.

Zdravilo Elymbus je pokazalo klinično pomembno znižanje IOP v vseh časovnih točkah in ni bilo slabše od referenčnega zdravila, ki vsebuje bimatoprost v jakosti 0,1 mg/ml (**Preglednica 1**).

Preglednica 1. Povprečni intraokularni tlak (IOP) (v mmHg) glede na obisk in časovno točko ter prilagojena povprečna razlika (Elymbus v primerjavi z bimatoprostom v jakosti 0,1 mg/ml (referenčno zdravilo)) za slabše oko (skupina mITT)

Pregled po obisku in časovni točki		zdravilo Elymbus		bimatoprost v jakosti 0,1 mg/ml (referenčno zdravilo)		razlika mmHg $\pm$ SE (95 % IZ) Elymbus– bimatoprost v jakosti 0,1 mg/ml (referenčno zdravilo)
		N	mmHg $\pm$ SD	N	mmHg $\pm$ SD	
izhodiščna vrednost (1. dan)	08:00	229	24,66 $\pm$ 2,18	240	24,59 $\pm$ 2,05	
	10:00	229	24,21 $\pm$ 2,43	240	24,13 $\pm$ 2,36	
	16:00	229	23,81 $\pm$ 2,66	240	23,50 $\pm$ 2,84	
12. teden	08:00	221	14,98 $\pm$ 2,60	228	15,15 $\pm$ 2,46	-0,17 $\pm$ 0,23 (-0,62; 0,28)
	10:00	218	14,82 $\pm$ 2,50	227	14,93 $\pm$ 2,37	-0,15 $\pm$ 0,22 (-0,58; 0,27)
	16:00	219	14,82 $\pm$ 2,44	227	14,95 $\pm$ 2,30	-0,19 $\pm$ 0,22 (-0,61; 0,23)

IZ = interval zaupanja; N= število bolnikov s podatki, ki jih je mogoče oceniti; mITT (modified Intent-To-Treat) = modificirana analiza bolnikov z namero zdravljenja; SD (Standard Deviation) = standardna deviacija; SE (Standard Error) = standardna napaka

Med 3-mesečno študijo za zdravilo Elymbus niso odkrili nobenih neželenih učinkov, razen tistih, ki so že znani pri referenčnem zdravilu, ki vsebuje bimatoprost v jakosti 0,1 mg/ml.

Hiperemija (veznice in očesa) je bila najpogostejši neželeni učinek, povezan z zdravljenjem, v obeh zdravljenih skupinah in je bila manj pogosta pri zdravilu Elymbus (6,8 % bolnikov) v primerjavi z referenčnim zdravilom, ki vsebuje bimatoprost v jakosti 0,1 mg/ml (11,2 %).

Poslabšanje veznične hiperemije je bilo manj pogosto v skupini bolnikov, ki je prejela zdravilo Elymbus v primerjavi z uporabo bimatoprost v jakosti 0,1 mg/ml, v 6. tednu (20,1 % v primerjavi z 29,3 %) in v 12. tednu (18,3 % v primerjavi s 30,4 %).

Zdravilo Elymbus je bilo v 12. tednu povezano z manj subjektivnih očesnih simptomov v primerjavi z referenčnim zdravilom (draženje/pekoč občutek: 12,3 % v primerjavi z 19,5 % in občutek suhih oči: 16,4 % v primerjavi s 25,6 %), pa tudi subjektivnih simptomov po vkapanju (draženje/pekoč občutek: 12,8 % v primerjavi z 21,2 %, srbenje: 5,4 % v primerjavi z 10,4 % in občutek suhih oči: 7,3 % v primerjavi s 14,3 %).

Izkušenj z uporabo zdravila Elymbus pri bolnikih z glavkomom odprtega zakotja s psevdooksfoliativnim in pigmentnim glavkomom ter kroničnim glavkomom zaprtega zakotja z odprto iridotomijo je malo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Elymbus pri otrocih, starih od 0 do manj kot 18 let, nista bili dokazani.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Z zdravilom Elymbus niso izvajali farmakokinetičnih študij pri ljudeh, so jih pa s kapljicami za oko v obliki raztopine, ki so vsebovale bimatoprost v jakosti 0,3 mg/ml (s konzervansom).

Absorpcija

Bimatoprost *in vitro* dobro prodira v humano roženico in sklero. Po lokalni uporabi v očesu pri odraslih je sistemska absorpcija bimatoprost zelo majhna, bimatoprost pa se v daljšem časovnem obdobju ne kopiči. Po očesnem odmerku ene kapljice bimatoprost v koncentraciji 0,3 mg/ml (s konzervansom) enkrat na dan v obe očesi v dveh tednih, je koncentracija v krvi narasla v 10 minutah po odmerku in se zmanjšala pod spodnjo mejo zaznavnosti (0,025 ng/ml) v 1,5 uri po odmerku. Povprečne C_{max} oziroma AUC_{0-24h} vrednosti so bile podobne na 7. in 14. dan, in sicer so bile približno 0,08 ng/ml oziroma 0,09 ng•h/ml, kar kaže, da je bila ravnotežna koncentracija bimatoprost dosežena v prvem tednu lokalne uporabe v očesu.

Porazdelitev

Bimatoprost se slabo porazdeljuje v telesnih tkivih. Sistemski volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pri ljudeh je bil 0,67 l/kg. V človeški krvi se bimatoprost nahaja predvsem v plazmi. Plazemski proteini vežejo približno 88 % bimatoprost.

Biotransformacija

Pri očesnem dajanju je bimatoprost po vstopu v sistemski obtok glavna krožeča učinkovina v krvi. Po oksidaciji, N-deetiletaciji in glukuronidaciji se tvorijo različne oblike presnovkov.

Izločanje

Bimatoprost se izloča predvsem skozi ledvice. Do 67 % vnesenega intravenskega odmerka zdravim odraslim prostovoljcem je bilo izločenih z urinom, 25 % odmerka je bilo izločenih z blatom. Razpolovna doba izločanja, določena po intravenskem dajanju, je bila približno 45 minut. Popoln očistek krvi je dosežen v 1,5 l/h/kg.

Značilnosti pri starejših bolnikih

Po odmerjanju kapljic za oko v obliki raztopine, ki so vsebovale bimatoprost v jakosti 0,3 mg/ml (s konzervansom), dvakrat na dan, je bila povprečna AUC_{0-24h} vrednost bimatoprost pri starejših (osebe stare 65 let ali starejše) 0,0634 n•h/ml, kar je znatno več kot pri zdravih mlajših odraslih, kjer dosega 0,0218 ng•h/ml. Vendar ti rezultati niso klinično pomembni, ker je sistemska izpostavljenost pri očesnem odmerjanju za obe starostni skupini bolnikov zelo majhna. Dolgotrajnega kopičenja bimatoprost v krvi ni bilo. Varnostni profil je bil podoben pri starejših in mlajših bolnikih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V nekliničnih študijah so zabeležili učinke le pri izpostavljenosti, ki naj bi znatno presegala maksimalno izpostavljenost pri človeku, kar kaže, da je to za klinično uporabo manj pomembno.

V enoletni študiji, kjer so opice enkrat na dan prejemale v oko bimatoprost v koncentraciji $\geq 0,3$ mg/ml, so opazili povečanje pigmentacije irisa in reverzibilne, z odmerkom pogojene, periokularne učinke, za katere sta bila značilna izraziti zgornji in/ali spodnji sulkus in širjenje palpebralne fisure. Povečanje pigmentacije irisa je kot kaže povzročeno s povečano stimulacijo tvorbe melanina v melanocitih in ne zaradi povečanega števila melanocitov. Funkcionalnih ali mikroskopskih sprememb, povezanih s periokularnimi učinki, ni bilo opaziti. Mehanizem delovanja za periokularne spremembe ni znan.

Bimatoprost v številnih študijah *in vitro* in *in vivo* ni kazal mutagenega ali karcinogenega delovanja.

Bimatoprost v koncentracijah do 0,6 mg/kg/dan (vsaj 103-krat večja od priporočene izpostavljenosti pri človeku) ni vplival na rodnost pri podganah. V razvojnih raziskavah na mišjih in podganjih embrijih/fetusih so zabeležili abortuse, vplivov na embrio-fetalni razvoj pri odmerkih, ki so bili 860-krat

oz. 1700-krat večji od odmerka pri ljudeh, niso opazili. Pri teh odmerkih je prišlo do najmanj 33-krat oz. 97-krat večje sistemske izpostavljenosti kot pri priporočeni uporabi pri človeku. V peri-/postnatalnih študijah pri podganah je pri odmerkih $\geq 0,3$ mg/kg/dan (ustreza najmanj 41-kratni predvideni izpostavljenosti pri človeku), prišlo do toksičnosti pri samicah, zaradi česar se je zmanjšal čas brejosti, prišlo je do smrti fetusa in zmanjšane telesne mase skotenih mladičev. Obnašanje mladičev, vezano na njihove živčne in možganske funkcije, ni bilo moteno.

Očesna absorpcija

V farmakokinetičnih študijah na živalih so bile največje koncentracije bimatoprostove kisline (glavnega aktivnega presnovka) dosežene 1 uro po dajanju zdravila Elymbus in kapljic za oko, ki so vsebovale bimatoprost v jakosti 0,1 mg/ml, v prekatni vodici in ciliarniku šarenice.

Na podlagi kumulativne vsebnosti bimatoprosta in proste kisline bimatoprosta je:

- $C_{\max}$ za zdravilo Elymbus predstavljal 3,3-kratnik oz. 4-kratnik $C_{\max}$ za kapljice za oko, ki so vsebovale bimatoprost v jakosti 0,1 mg/ml, v prekatni vodici oz. ciliarniku šarenice; in 0,74-kratnik oz. 0,78-kratnik $C_{\max}$ za kapljice za oko, ki so vsebovale bimatoprost v jakosti 0,3 mg/ml, v prekatni vodici oziroma ciliarniku šarenice,
- $AUC_{0,5-12h}$ za zdravilo Elymbus predstavljal 2,7- kratnik oz. 3,6-kratnik $AUC_{0,5-12h}$ za kapljice za oko, ki so vsebovale bimatoprost v jakosti 0,1 mg/ml (s konzervansom), v prekatni vodici oz. ciliarniku šarenice; in 0,7- kratnik oz. 0,6-kratnik $AUC_{0,5-12h}$ za kapljice za oko, ki so vsebovale bimatoprost v jakosti 0,3 mg/ml (s konzervansom), v prekatni vodici oziroma ciliarniku šarenice.

Očesna toksičnost

Okularna uporaba zdravila Elymbus pri živalih enkrat na dan 28 dni ni pokazala nobenega lokalnega ali sistemskega toksičnega učinka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

sorbitol
karbomer
natrijev acetat trihidrat
makrogol
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po prvem odprtju vrečice: enoodmerne vsebnike uporabite v 1 mesecu.

Po prvem odprtju enoodmernega vsebnika: zdravilo uporabite takoj in po uporabi enoodmerni vsebnik zavrzite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Enoodmerne vsebnike shranjujte v vrečici za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 enoodmernih vsebnikov iz polietilena majhne gostote (LDPE), ki vsebujejo 0,3 g gela za oko, pakiranih v vrečico (polietilen/aluminij/poliester).

Velikost pakiranj: 10 (1x10), 30 (3x10) ali 90 (9x10) enoodmernih vsebnikov.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Laboratoires THEA
12 rue Louis Blériot
63100 Clermont-Ferrand
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/24/03083/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 5. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 8. 2026