

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Elymbus, 0,1 mg/g, żel do oczu w pojemniku jednodawkowym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden gram żelu zawiera 0,1 mg bimatoprostu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel do oczu

Bezbarwny, opalizujący żel.

pH: 6,9 – 7,9

Osmolalność: 250-350 mosmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżanie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego w jaskrze otwartego kąta i nadciśnieniu wewnątrzgałkowym u osób dorosłych (w monoterapii lub jako leczenie wspomagające podczas stosowania leków beta-adrenolitycznych).

4.2 Dawkowanie i sposób stosowania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna kropla do zmienionego chorobowo oka (oczu) raz na dobę, podawana wieczorem. Nie należy przekraczać dawki raz na dobę, ponieważ częstsze podawanie może zmniejszać działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Elymbus nie został przebadany u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i dlatego u tych pacjentów należy stosować go ostrożnie. U pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie chorobą wątroby o łagodnym nasileniu lub wyjściowo nieprawidłowymi wartościami aminotransferazy alaninowej (ALAT), aminotransferazy asparaginowej (AspAT) i (lub) bilirubiny, bimatoprost 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór (postać ze środkiem konserwującym) nie miał niekorzystnego wpływu na czynność wątroby przez ponad 24 miesiące.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Elymbus nie został przebadany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i dlatego u tych pacjentów należy stosować go ostrożnie.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Elymbus dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat.

Sposób podawania

Podanie do oka.

Nie badano stosowania bimatoprostu u osób noszących soczewki kontaktowe. Dlatego przed podaniem żelu do oczu soczewki kontaktowe należy zdjąć. Można je ponownie założyć po upływie 15 minut.

Jeśli stosuje się więcej niż jeden okulistyczny produkt leczniczy do stosowania miejscowego, należy je podać co najmniej 15 minut przed produktem Elymbus. Elymbus należy zakropić jako ostatni.

Pojemnik jednodawkowy zawiera ilość żelu do oczu wystarczającą do leczenia obojga oczu.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Ten produkt leczniczy jest sterylnym żelem do oczu, który nie zawiera środka konserwującego. Żel do oczu z pojedynczego pojemnika jednodawkowego należy użyć natychmiast po otwarciu w celu podania do chorego oka (oczu). Ponieważ po otwarciu pojedynczego pojemnika jednodawkowego nie można zachować sterylności, wszelkie pozostałości należy wyrzucić natychmiast po podaniu produktu leczniczego.

Pacjentów należy poinstruować, że powinni:

- unikać kontaktu końcówki zakraplacza z okiem lub powiekami.
- użyć żelu do oczu natychmiast po pierwszym otwarciu pojemnika jednodawkowego i wyrzucić pojemnik jednodawkowy po zastosowaniu.
- przechowywać nieotwarte pojemniki jednodawkowe w saszetce.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Narząd wzroku

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwości periorbitopatii po zastosowaniu analogu prostaglandyn (PAP) i zwiększonej pigmentacji tęczówki, ponieważ objawy takie zostały zaobserwowane podczas leczenia bimatoprestem 0,1 mg/ml krople do oczu, roztwór (postać ze środkiem konserwującym). Niektóre z tych zmian mogą być trwałe i mogą prowadzić do pogorszenia pola widzenia i różnic w wyglądzie oczu w przypadku, gdy leczone jest tylko jedno oko (patrz punkt 4.8).

Po leczeniu bimatoprestem 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór (postać ze środkiem konserwującym) niezbyt często zgłaszano przypadki torbielowatego obrzęku płamki ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Dlatego Elymbus należy stosować ostrożnie u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka obrzęku płamki (np. pacjenci z bezsoczewkowatością, pacjenci z bezsoczewkowatością rzekomą z rozdarcie tylnej części torebki soczewki).

Po zastosowaniu bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór (postać ze środkiem konserwującym) odnotowano rzadkie spontaniczne zgłoszenia nawrotu przebytych zmian naciekowych rogówki lub zakażenia oczu. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Elymbus u pacjentów, u których w przeszłości występowały ciężkie zakażenia wirusowe oka (np. opryszczka zwykła) lub zapalenie błony naczyniowej oka/zapalenie tęczówki w wywiadzie.

Elymbus nie został przebadany u pacjentów ze stanami zapalnymi gałki ocznej, z jaskrą neowaskularną, zapalną, jaskrą z zamkniętym kątem przesączania, z jaskrą wrodzoną lub jaskrą z wąskim kątem przesączania.

Skóra

Istnieje możliwość wzrostu włosów w miejscach, w których dochodzi do częstego kontaktu produktu leczniczego Elymbus ze skórą (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest stosowanie produktu Elymbus zgodnie z instrukcją i unikanie spływania leku na policzki lub inne obszary skóry.

Układ oddechowy

Elymbus nie został przebadany u pacjentów z zaburzoną czynnością układu oddechowego. Chociaż dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące pacjentów z POChP lub astmą w wywiadzie, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zaostrzenia astmy, duszności i POChP, a także doniesienia na temat astmy (patrz punkt 4.8). Częstość występowania tych objawów nie jest znana. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z POChP, astmą lub zaburzoną czynnością układu oddechowego spowodowaną innymi stanami.

Układ krążenia

Elymbus nie został przebadany u pacjentów z blokiem serca cięższym niż pierwszego stopnia lub niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca. Istnieje ograniczona liczba spontanicznych zgłoszeń bradykardii lub niedociśnienia tętniczego podczas stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór (postać ze środkiem konserwującym) (patrz punkt 4.8). Elymbus należy stosować ostrożnie u pacjentów ze skłonnością do wolnego tętna lub niskiego ciśnienia tętniczego krwi.

Inne informacje

W badaniach obejmujących podawanie bimatoprostu w dawce 0,3 mg/ml pacjentom z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym wykazano, że częstsza ekspozycja oka na więcej niż jedną dawkę bimatoprostu na dobę może osłabić działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe (patrz punkt 4.5). Pacjentów stosujących Elymbus razem z innymi analogami prostaglandyn należy monitorować pod kątem zmian ciśnienia wewnątrzgałkowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie przewiduje się interakcji u ludzi, ponieważ ogólnoustrojowe stężenia bimatoprostu po podaniu do oczu bimatoprostu w stężeniu 0,3 mg/ml, krople do oczu, roztwór (preparat ze środkiem konserwującym) są niezwykle niskie (poniżej 0,2 ng/ml).

Bimatoprost ulega biotransformacji z udziałem wielu enzymów na drodze wielu przemian metabolicznych (patrz punkt 5.2) i w badaniach przedklinicznych nie zaobserwowano żadnego wpływu na wątrobowe enzymy metabolizujące leki.

W badaniach klinicznych bimatoprost 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór (postać ze środkiem konserwującym) był stosowany w skojarzeniu z wieloma różnymi preparatami okulistycznymi blokującymi receptory beta-adrenergiczne, bez oznak interakcji.

Jednoczesne stosowanie bimatoprostu i leków przeciwjaskrowych innych niż miejscowe beta-adrenolityki nie było badane podczas wspomagającej terapii przeciwjaskrowej.

Istnieje możliwość osłabienia działania zmniejszającego ciśnienie wewnątrzgałkowe analogów prostaglandyn (np. produktu leczniczego Elymbus) u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym, w przypadku gdy stosowane są z innymi analogami prostaglandyn (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania bimatoprostu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję przy dużych dawkach toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Elymbus nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bimatoprost przenika do mleka ludzkiego. W badaniach na zwierzętach wykazano, że bimatoprost przenika do mleka. Decyzję o przerywaniu karmienia piersią lub przerywaniu stosowania produktu leczniczego Elymbus należy podjąć uwzględniając bilans korzyści z karmienia piersią dla dziecka i kontynuowania leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących potencjalnego wpływu bimatoprostu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Elymbus wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podobnie jak w przypadku każdego innego leku okulistycznego, jeśli po zakropieniu wystąpi przejściowe niewyraźne widzenie, pacjent powinien odczekać do powrotu ostrości widzenia przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W trwającym 3 miesiące badaniu klinicznym III fazy, porównującym skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Elymbus bez środków konserwujących z produktem referencyjnym bimatoprostu 0,1 mg/ml w postaci kropli do oczu z konserwantem, Elymbus otrzymało 236 pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Elymbus były: przekrwienie spojówek (6,8%), podrażnienie oka (5,1%), uczucie obecności ciała obcego w oku (2,5%), suchość oka (2,5%) i przejściowe niewyraźne widzenie (2,1%). W tabeli 1 wymieniono działania niepożądane zidentyfikowane po zastosowaniu produktu leczniczego Elymbus w badaniu III fazy. Większość z nich dotyczyła oczu i była łagodna, a żadne nie było ciężkie.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Elymbus wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Kategorie częstości występowania definiuje się jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia oka	często	przekrwienie spojówek, ból oka, podrażnienie oka, nieinfekcyjne zapalenie spojówek, uczucie obecności ciała obcego w oczach, suchość oka, świąd oka, przemijające niewyraźne widzenie *
	niezbyt często	punktowe zapalenie rogówki, parestezje oka, zapalenie powiek, wypadanie rzęs, wzrost rzęs, światłowstręt, nasilone łzawienie, ciemnienie rzęs, pigmentacja powiek, obrzęk powiek, wyprysk na powiekach
Zaburzenia układu nerwowego	niezbyt często	zawroty głowy

* przejściowe niewyraźne widzenie po podaniu żelu do oczu (patrz punkt 4.7).

W 12-miesięcznym badaniu klinicznym III fazy działania niepożądane wystąpiły u około 38% pacjentów leczonych bimatopretem 0,1 mg/ml krople do oczu, roztwór (postać ze środkiem konserwującym). Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było przekrwienie spojówek

(przeważnie śladowe do łagodnego i o charakterze niezapalnym) występujące u 29% pacjentów. W tym 12-miesięcznym badaniu około 4% pacjentów przerwało leczenie z powodu jakiegoś zdarzenia niepożądanego.

Następujące działania niepożądane zgłaszano podczas badań klinicznych bimatoprostu 0,1 mg/ml w postaci kropli do oczu (ze środkiem konserwującym) lub po wprowadzeniu produktu do obrotu. Większość z nich dotyczyła oczu i była łagodna, a żadne nie było ciężkie.

Tabela 2.

<u>Klasyfikacja układów i narządów</u>	<u>Częstość</u>	<u>Działanie niepożądane</u>
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	nieznana	reakcja nadwrażliwości, w tym objawy przedmiotowe i podmiotowe alergii oczu i alergicznego zapalenia skóry
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	niezbyt często	ból głowy
	nieznana	zawroty głowy
<i>Zaburzenia oka</i>	bardzo często	przekrwienie spojówek, periorbitopatia po zastosowaniu analogów prostaglandyn
	często	punktowe zapalenie rogówki, podrażnienie oka, świąd oka, wzrost rzęs, ból oka, rumień powieki, świąd powieki
	niezbyt często	astenopia, niewyraźne widzenie, zaburzenia spojówek, obrzęk spojówek, hiperpigmentacja tęczówki, utrata rzęs, obrzęk powiek
	nieznana	pigmentacja powiek, obrzęk plamki, suche oko, wydzielina z oka, obrzęk oka, uczucie ciała obcego w oczach, nasilone łzawienie, uczucie dyskomfortu w oku, światłowstręt
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	nieznana	nadciśnienie
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	nieznana	astma, zaostrzenie astmy, zaostrzenie POChP i duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	niezbyt często	mdłości
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	często	hiperpigmentacja skóry, nadmierne owłosienie
	niezbyt często	suchość skóry, strupki na brzegach powiek, świąd
	nieznana	przebarwienia skóry (okołogałkowe)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	często	podrażnienie w miejscu podania

Opis wybranych działań niepożądanych

Periorbitopatia po zastosowaniu analogu prostaglandyn (PAP)

Analogi prostaglandyn, w tym produkt leczniczy Elymbus, mogą wywoływać lipodystroficzne zmiany okołoooczodołowe, które mogą prowadzić do pogłębienia bruzdy powieki, ptozy, zapadnięcia oczu,

retrakcji powieki, inwolucji wywołanej dermatochalazą i uwidocznienia dolnej części twardówki. Zmiany są zwykle łagodne, mogą wystąpić już po miesiącu od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Elymbus i mogą powodować zaburzenia pola widzenia nawet przy braku rozpoznania przez pacjenta. PAP po zastosowaniu analogu prostaglandyn jest również związana z okołoooczodołową hiperpigmentacją lub przebarwieniem skóry oraz hipertrichozą. Odnotowano, że wszystkie zmiany są częściowo lub całkowicie przemijające po przerwaniu leczenia lub przejściu na leczenie alternatywne.

Hiperpigmentacja tęczówki

Wzmocniona pigmentacja tęczówki najczęściej ma charakter trwały. Zmiana pigmentacji wynika ze zwiększenia zawartości melaniny w melanocytach, a nie ze zwiększenia liczby melanocytów. Nieznany jest długookresowy wpływ zwiększenia pigmentacji tęczówki. Zmiana koloru tęczówki obserwowana przy podawaniu bimatoprostu do oka może być niezauważalna przez kilka miesięcy a nawet lat. Zwykle w oczach dotkniętych zmianą brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczówki, a silniejsza pigmentacja obejmuje całą tęczówkę albo niektóre jej części. Wydaje się, że leczenie nie ma żadnego wpływu na znamiona i piegi tęczówki. Częstość występowania hiperpigmentacji tęczówki po 12 miesiącach stosowania bimatoprostu 0,1 mg/ml krople do oczu, roztwór wynosiła 0,5%. Po 12 miesiącach stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór częstość występowania wynosiła 1,5% (patrz punkt 4.8, Tabela 3) i nie uległa zwiększeniu w trakcie 3 lat leczenia.

Ponad 1800 pacjentów było leczonych bimatopretem 0,3 mg/ml, krople do oczu, roztwór (postać ze środkiem konserwującym) w badaniach klinicznych. W łącznych danych z badań III fazy stosowania w monoterapii oraz wspomagająco najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były:

- nadmierny wzrost rzęs – do 45% pacjentów w pierwszym roku, zaś częstość stwierdzania nowych przypadków spadała do 7% w 2. roku oraz 2% w 3. roku
- przekrwienie spojówek (najczęściej o nasileniu śladowym do łagodnego, jak się uważa, niemające charakteru zapalnego) – do 44% pacjentów w pierwszym roku, zaś częstość stwierdzania nowych przypadków spadała do 13% w 2. roku oraz 12% w 3. roku
- świąd oczu – do 14% pacjentów w pierwszym roku, zaś częstość stwierdzania nowych przypadków spadała do 3% w 2. roku oraz 0% w 3. roku. Mniej niż 9% pacjentów przerwało leczenie z powodu różnych zdarzeń niepożądanych w pierwszym roku, zaś częstość przerywania terapii wyniosła 3% w 2. oraz 3. roku.

Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór, przedstawiono w Tabeli 3. W tabeli uwzględniono również te działania niepożądane, które występowały po obu rodzajach produktów leczniczych, ale z różną częstością. Większość z nich dotyczyła oczu, była łagodna do umiarkowanej i żadne nie było ciężkie: w każdej grupie o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3.

<u>Klasyfikacja układów i narządów</u>	<u>Częstość</u>	<u>Działanie niepożądane</u>
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	często	ból głowy
	niezbyt często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia oka</i>	bardzo często	świąd oka, nadmierny wzrost rzęs
	często	nadżerka rogówki, uczucie pieczenia w oku, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie brzegów powiek, pogorszenie ostrości widzenia, astenopia, obrzęk spojówki, uczucie obecności ciała obcego,

		suchość oka, ból oka, światłowstręt, łzawienie, wydzielina z oka, zaburzenia wzroku/nieostre widzenie, wzmożona pigmentacja tęczówki, ściemnienie rzęs
	niezbyt często	krwawienie do siatkówki, zapalenie naczyńki, torbielowaty obrzęk plamki, zapalenie tęczówki, skurcz powiek, retrakcja powieki, rumień okołoooczodołowy
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	często	nadciśnienie tętnicze
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	niezbyt często	hirsutyzm
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	niezbyt często	astenia
<i>Badania laboratoryjne</i>	często	nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: +48 22 49 21 301 faks: +48 22 49 21 309 Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania i nie jest prawdopodobne, aby wystąpiło ono po podaniu do oka.

Jeśli wystąpi przedawkowanie, leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący. W razie przypadkowego połknięcia produktu leczniczego Elymbus, mogą być przydatne następujące informacje: w krótkotrwałych badaniach na myszach i szczurach przy podawaniu doustnym (poprzez zgłębnik) dawki do 100 mg/kg mc./dobę nie powodowały żadnej toksyczności. Dawka ta jest co najmniej 1100 razy większa niż dawka sumaryczna obejmująca całą zawartość opakowania produktu leczniczego Elymbus (30 pojemników jednodawkowych 0,3 g; 9 g) przyjęta przypadkowo przez dziecko o masie ciała 10 kg.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne, analogi prostaglandyn; kod ATC: S01EE03.

Mechanizm działania

Mechanizm działania, dzięki któremu bimatoprost zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe u ludzi, polega na zwiększeniu odpływu cieczy wodnistej przez siatkę włókien kolagenowych i zwiększeniu odpływu drogą naczyniówkowo-twardówkową. Obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego rozpoczyna

się po około 4 godzinach od pierwszego podania, a maksymalne działanie osiągnięte jest w ciągu około 8 do 12 godzin. Działanie utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny.

Bimatoprost jest silnym środkiem obniżającym ciśnienie w gałce ocznej. Jest to syntetyczny prostamid, (strukturalnie) pod względem budowy zbliżony do prostaglandyny F2 α (PGF2 α), który nie działa poprzez żaden ze znanych receptorów prostaglandyn. Bimatoprost wybiórczo naśladuje działanie biosyntezowanych substancji zwanych prostamidami. Jednak dotychczas nie określono jeszcze struktury receptora dla prostamidów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W wielośrodkowym, randomizowanym, zamaskowanym, trwającym 3 miesiące badaniu klinicznym III fazy porównano skuteczność i bezpieczeństwo niezawierającego środków konserwujących produktu leczniczego Elymbus z produktem referencyjnym w postaci kropli do oczu z bimatoprostem 0,1 mg/ml ze środkiem konserwującym w zmniejszaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego u 485 pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem ocznym. Pacjenci uczestniczyli w dwóch wizytach porandomizacyjnych (tydzień 6 i tydzień 12) podczas badania. Średni wiek uczestników badania wynosił 63,4 lata (zakres od 30 do 91 lat).

Badanie zaprojektowano w celu wykazania równoważności preparatu Elymbus z produktem referencyjnym bimatoprostu 0,1 mg/ml, przy czym oba leki były podawane raz na dobę, wieczorem. Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności była średnia zmiana IOP w stosunku do wartości początkowej w 3 punktach czasowych (08:00, 10:00 i 16:00) w 12. tygodniu. Zastosowany margines równoważności to różnica średniego IOP $\leq 1,5$ mmHg dla wszystkich punktów czasowych. Elymbus wykazywał klinicznie istotne zmniejszenie IOP we wszystkich punktach czasowych i był równoważny do produktu referencyjnego z bimatoprostem 0,1 mg/ml (**Tabela 1**).

Tabela 1. Średnie IOP (mmHg) podczas wizyty i punktu czasowego oraz skorygowana średnia różnica (Elymbus - produkt referencyjny bimatoprostu 0,1 mg/ml) dla oka w gorszym stanie (zestaw mITT)

Wizyty z badań i punkty czasowe		Elymbus		Bimatoprost 0,1 mg/ml (produkt referencyjny)		Różnica mmHg $\pm$ SE (95% CI) Elymbus – Bimatoprost 0,1 mg/ml (produkt referencyjny)
		N	mmHg $\pm$ SD	N	mmHg $\pm$ SD	
Punkt odniesienia (D1)	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	
Tydzień 12	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)

CI = przedział ufności; N = liczba pacjentów z danymi możliwymi do oceny; mITT = zmodyfikowany zamiar leczenia; SD = odchylenie standardowe; SE = standardowy błąd

Podczas 3-miesięcznego badania nie zidentyfikowano żadnych działań niepożądanych produktu leczniczego Elymbus poza tymi, które zostały już udokumentowane dla produktu referencyjnego bimatoprostu 0,1 mg/ml. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem w obu leczonych grupach było przekrwienie (spojówki i oka). Występowało ono rzadziej w przypadku produktu leczniczego Elymbus (6,8% pacjentów) w porównaniu z produktem referencyjnym bimatoprostu 0,1 mg/ml (11,2%). Nasilenie przekrwienia spojówek również było mniej częste w grupie otrzymującej Elymbus w porównaniu z bimatoprostem 0,1 mg/ml w 6. tygodniu (odpowiednio 20,1% versus 29,3%) i w 12. tygodniu (odpowiednio 18,3% versus 30,4%). Stosowanie produktu leczniczego Elymbus było związane z mniejszą liczbą subiektywnych objawów ze strony oka występujących w ciągu dnia w tygodniu 12 (podrażnienie/pieczenie: 12,3% versus 19,5% oraz uczucie suchości oka: 16,4% versus 25,6%), jak również subiektywnymi objawami po zakropleniu (podrażnienie/pieczenie: 12,8% versus 21,2%, swędzenie: 5,4% versus 10,4% i uczucie suchości oka: 7,3% versus 14,3%) w porównaniu z produktem referencyjnym.

Dostępne są ograniczone doświadczenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Elymbus u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania, z jaskrą rzekomozłuszczającą i barwnikową oraz przewlekłą jaskrą z zamkniętym kątem przesączania po drożnej irydotomii.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Elymbus dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u ludzi z produktem Elymbus, ale z bimatoprostem 0,3 mg/ml, krople do oczu, roztwór (postać ze środkiem konserwującym).

Wchłanianie

Bimatoprost przenika dobrze *in vitro* do rogówki i twardówki oka ludzkiego. Po podaniu do oka u dorosłych ogólnoustrojowa ekspozycja na działanie bimatoprostu jest bardzo niska, bez akumulacji w czasie. Po podaniu raz na dobę jednej kropli bimatoprostu 0,3 mg/ml (postać ze środkiem konserwującym) do obu oczu przez okres dwóch tygodni stężenia leku we krwi osiągały wartość szczytową w ciągu 10 minut od chwili podania i obniżały się poniżej dolnego progu wykrywalności (0,025 ng/ml) w ciągu 1,5 godziny od chwili podania. Średnie wartości C_{max} i AUC 0-24h były podobne w dniu 7. i 14. i wynosiły odpowiednio około 0,08 ng/ml i 0,09 ng•h/ml, co oznacza, że stałą wartość stężenia bimatoprostu osiągnano w czasie pierwszego tygodnia podawania do oka.

Dystrybucja

Bimatoprost jest umiarkowanie rozmieszczany w tkankach, a ogólnoustrojowa objętość dystrybucji leku w stanie równowagi u ludzi wynosi 0,67 l/kg. W ludzkiej krwi bimatoprost znajduje się głównie w osoczu. Wiązanie bimatoprostu z białkami osocza wynosi około 88%.

Metabolizm

Po podaniu do oka i dotarciu do krążenia, bimatoprost jest głównym związkiem krążącym we krwi. Następnie bimatoprost ulega oksydacji, N-deetylacji i związaniu z kwasem glukuronowym, tworząc różnego rodzaju metabolity.

Eliminacja

Bimatoprost jest wydalany głównie poprzez przesączanie nerkowe. Prawie 67% dożylną dawkę podanej zdrowym dorosłym ochotnikom było wydalone w moczu, a 25% dawki było wydalone z kałem. Okres półtrwania określony po podaniu dożylnym wynosił około 45 minut; całkowity klirens krwi wynosił 1,5 l/h/kg mc.

Charakterystyka u pacjentów w podeszłym wieku

Po podaniu bimatoprostu 0,3 mg/ml (postać ze środkiem konserwującym) dwa razy na dobę średnia wartość $AUC_{0-24\text{godz}}$ 0,0634 ng•h/ml bimatoprostu u osób w podeszłym wieku (pacjenci w wieku 65 lat lub starsi) była znacznie wyższa niż 0,0218 ng•h/ml u zdrowych dorosłych w młodym wieku. Jednak wynik ten nie jest klinicznie istotny, gdyż ekspozycja ogólnoustrojowa zarówno u pacjentów w podeszłym wieku jak i młodych pozostawała bardzo niska po podaniu do oka. Nie występowała akumulacja bimatoprostu we krwi w czasie, a profil bezpieczeństwa był podobny zarówno u pacjentów w podeszłym wieku jak i u młodych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych skutki obserwowano jedynie w przypadkach narażenia, które uznano za przekraczające w stopniu wystarczającym maksymalną ekspozycję u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

U małp, którym podawano do oka bimatoprost w stężeniu $\geq 0,3$ mg/ml na dobę przez 1 rok, obserwowano zwiększenie pigmentacji tęczówki i przemieszczające, zależne od dawki działanie na tkanki

wokół oka, charakteryzujące się wyraźną górną i (lub) dolną bruzdą oraz poszerzeniem szpary powiekowej. Wydaje się, że zwiększona pigmentacja tęczówki jest spowodowana zwiększoną stymulacją wytwarzania melaniny w melanocytach, a nie wzrostem liczby melanocytów. Nie zaobserwowano żadnych czynnościowych ani mikroskopowych zmian mających związek z działaniem na tkanki wokół oka, a mechanizm działania powodujący zmiany wokół oka jest nieznany.

W serii badań *in vitro* i *in vivo* bimatoprost nie wykazywał działania mutagennego ani rakotwórczego.

Bimatoprost nie zaburzał płodności u szczurów w dawkach do 0,6 mg/kg mc./dobę (co najmniej 103-krotnie wyższych od ekspozycji po podaniu bimatoprostu 0,3 mg/ml u ludzi). W badaniach nad rozwojem zarodka i (lub) płodu u myszy i szczurów zaobserwowano poronienie, bez wpływu na rozwój płodów przy dawkach, które były odpowiednio przynajmniej 860-krotnie lub 1700-krotnie wyższe niż dawka bimatoprostu 0,3 mg/ml stosowana u ludzi. Dawki te dawały ogólnoustrojową ekspozycję odpowiednio co najmniej 33- lub 97 razy wyższą niż zamierzone narażenie u ludzi na bimatoprost 0,3 mg/ml. W badaniach okołoporodowych i pourodzeniowych na szczurach toksyczne działanie na matkę powodowało skrócenie czasu ciąży, obumarcie płodu i zmniejszenie masy ciała potomstwa przy dawce $\geq 0,3$ mg/kg mc./dobę (co najmniej 41-krotnie wyższe od ekspozycji u ludzi po podaniu bimatoprostu 0,3 mg/ml). Nie miało to wpływu na funkcje neurobehawioralne potomstwa.

Absorpcja w oku

W badaniach farmakokinetycznych przeprowadzonych na zwierzętach maksymalne stężenie kwasu bimatoprostowego (głównego czynnego metabolitu) osiągnięto po 1 godzinie od podania produktu leczniczego Elymbus i kropli do oczu z bimatoprestem 0,1 mg/ml, zarówno w cieczy wodnistej, jak i ciałku rzęskowym tęczówki.

Na podstawie skumulowanej zawartości bimatoprostu i bimatoprostu w postaci wolnego kwasu:

- wartość C_{max} produktu leczniczego Elymbus odpowiadała 3,3 i 4-krotności bimatoprostu w postaci kropli do oczu 0,1 mg/ml, C_{max} roztworu odpowiednio w cieczy wodnistej i ciałku rzęskowym tęczówki; oraz 0,74 i 0,78-krotności bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór, C_{max} odpowiednio w cieczy wodnistej i ciałku rzęskowym tęczówki.
- wartość $AUC_{0,5-12h}$ produktu leczniczego Elymbus była równa 2,7 i 3,6-krotności wartości $AUC_{0,5-12h}$ bimatoprostu w postaci kropli do oczu 0,1 mg/ml (postać zawierająca konserwanty) odpowiednio w cieczy wodnistej i ciałku rzęskowym tęczówki; oraz 0,7 i 0,6-krotności $AUC_{0,5-12h}$ kropli do oczu bimatoprostu 0,3 mg/ml (postać zawierająca konserwanty) odpowiednio w cieczy wodnistej i ciałku rzęskowym tęczówki.

Toksyczność dla oczu

Podawanie do oka produktu leczniczego Elymbus zwierzętom raz na dobę przez 28 dni nie wykazało żadnego miejscowego ani ogólnoustrojowego działania toksycznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol

Karbomer 974P

Sodu octan trójwodny

Makrogol 4000

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu saszetki: okres ważności pojemników jednodawkowych: 1 miesiąc.
Po pierwszym otwarciu pojemnika jednodawkowego: użyć natychmiast i wyrzucić pojemnik jednodawkowy po zastosowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych temperatur przechowywania.
Nieotwarte pojemniki jednodawkowe należy przechowywać w saszetce w celu ochrony przed światłem.
Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 pojemników jednodawkowych z LDPE zawierających 0,3 g żelu do oczu, zapakowanych w saszetki (PE/Aluminium/PE/PET), w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 10 (1x10), 30 (3x10) lub 90 (9x10) pojemników jednodawkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Laboratoires THEA
12 rue Louis Blériot
63100 Clermont-Ferrand
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej www.urpl.gov.pl