

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Elymbus 0,1 mg/g očný gél v jednodávkovom obale

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden g očného gélu obsahuje 0,1 mg bimatoprostu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očný gél.

Bezfarebný opalizujúci gél.

pH: 6,9 – 7,9.

Osmolalita: 250 – 350 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku pri chronickom glaukóme s otvoreným uhlom a vnútroočnej hypertenzii u dospelých pacientov (ako monoterapia alebo ako doplnková terapia k betablokátorom).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna kvapka do postihnutého oka (očí) jedenkrát denne večer. Dávkovanie jedenkrát denne sa nemá prekročiť, pretože častejšie podávanie môže viesť k zoslabeniu účinku na znižovanie vnútroočného tlaku.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Elymbus sa neskúmal u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene, a preto sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou. U pacientov s miernym ochorením pečene v anamnéze alebo abnormálnou hodnotou alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo bilirubínu na začiatku liečby nemal bimatoprost 0,3 mg/ml, očné roztokové kvapky (s obsahom konzervačných látok), žiadny nežiaduci účinok na funkciu pečene počas 24 mesiacov.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Elymbus sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie obličiek, a preto sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Elymbusu u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Spôsob podávania

Podanie do oka.

Použitie bimatoprostu u nositeľov kontaktných šošoviek sa neskúmalo. Preto je potrebné pred nakvapkaním očného gélu vybrať kontaktné šošovky a po 15 minútach ich možno znovu vložiť. Ak sa používa viac ako jeden lokálny očný liek, má sa podať najmenej 15 minút pred použitím Elymbusu. Elymbus sa má použiť ako posledný. Jedna dávka obsahuje dostatok očného gélu na ošetrenie oboch očí.

Len na jednorazové použitie.

Tento liek je sterilný očný gél, ktorý neobsahuje konzervačné látky. Očný gél z jedného samostatného jednodávkového obalu sa má použiť ihneď po otvorení na podanie do postihnutého oka (očí). Keďže po otvorení jednotlivého jednodávkového obalu nie je možné zachovať sterilitu, všetok zostávajúci obsah sa musí ihneď po podaní zlikvidovať.

Pacienti majú byť poučení:

- aby sa vyhli kontaktu špičky kvapkadla s okom alebo viečkami.
- použiť očný gél ihneď po prvom otvorení jednodávkového obalu a po použití jednodávkový obal zlikvidovať.
- uchovávať neotvorené jednodávkové obaly vo vrecku.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Očné

Skôr, ako sa začne s liečbou, musí byť pacient informovaný o možnom vzniku periorbitopatie spôsobenej analógmi prostaglandínu (PAP) a zvýšení pigmentácie dúhovky, pretože boli pozorované v priebehu liečby bimatoprostom 0,1 mg/ml, očné roztokové kvapky (s obsahom konzervačných látok). Niektoré z týchto zmien môžu byť trvalé a môžu viesť k narušeniu zorného poľa a k rozdielnemu vzhľadu očí, pokiaľ bolo liečené iba jedno z nich (pozri časť 4.8).

Cystoidný makulárny edém bol menej často hlásený ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) v priebehu liečby bimatoprostom 0,3 mg/ml, očné roztokové kvapky (s obsahom konzervačných látok). Preto sa má Elymbus používať s opatrnosťou u pacientov so známymi rizikovými faktormi pre makulárny edém (napr. afakickí pacienti, pseudofakickí pacienti s trhlinou zadného puzdra šošovky).

Reaktivácia predchádzajúcich infiltrátov rohovky alebo očných infekcií bola zaznamenaná zo zriedkavých spontánnych hlásení pri liečbe bimatoprostom 0,3 mg/ml, očné roztokové kvapky (s obsahom konzervačných látok). Elymbus sa preto má používať s opatrnosťou u pacientov s predchádzajúcou anamnézou signifikantných vírusových infekcií oka (napr. herpes simplex)) alebo uveitídy/iritídy.

Elymbus sa neskúšal u pacientov s očnými zápalovými stavmi, glaukómom so zavretým uhlom neovaskularizačného alebo zápalového pôvodu, kongenitálnym glaukómom a glaukómom s úzkym uhlom.

Kožné

Existuje možnosť, že sa objaví rast ochlpenia na miestach, kde sa Elymbus dostáva opakovane do kontaktu s povrchom pokožky (pozri časť 4.8). Preto je dôležité aplikovať Elymbus podľa pokynov a zabrániť jeho stekaniu na líca alebo iné časti pokožky.

Dýchacie

Elymbus sa neskúmal u pacientov s poruchou respiračnej funkcie. Napriek obmedzeným informáciám o pacientoch s anamnézou astmy alebo CHOCHP sa v skúsenostiach po uvedení lieku na trh uvádza exacerbácia astmy, dyspnoe a CHOCHP, a je hlásená aj astma (pozri časť 4.8). Frekvencia týchto

symptómov nie je známa. Liečba pacientov s CHOCHP, astmou alebo poruchou respiračnej funkcie z dôvodu iných stavov si vyžaduje opatrnosť.

Kardiovaskulárne

Elymbus sa neskúmal u pacientov so srdcovou blokádou viac než prvého stupňa alebo nekontrolovaným kongestívnym zlyhaním srdca. Bradykardia alebo hypotenzia boli zaznamenané v priebehu liečby bimatoprostom 0,3 mg/ml, očné roztokové kvapky (s obsahom konzervačných látok), zo spontánnych hlásení v obmedzenom počte (pozri časť 4.8). Elymbus sa preto má používať s opatrnosťou u pacientov so známou predispozíciou k nízkej srdcovej frekvencii alebo nízkemu krvnému tlaku.

Ďalšie informácie

Štúdie bimatoprostu 0,3 mg/ml u pacientov s glaukómom alebo vnútroočnou hypertenziou preukázali, že vystavovanie jedného oka viac ako jednej dávke bimatoprostu denne môže oslabiť účinok na znižovanie vnútroočného tlaku (pozri časť 4.5). U pacientov, ktorí používajú Elymbus s ďalšími analógmi prostaglandínu, sa majú sledovať zmeny vnútroočného tlaku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Neočakávajú sa interakcie u ľudí, pretože systémová koncentrácia bimatoprostu po očnom podaní bimatoprostu 0,3 mg/ml, očné roztokové kvapky (s obsahom konzervačných látok), je extrémne nízka (menej ako 0,2 ng/ml).

Bimatoprost sa biotransformuje početnými enzýmami a cestami (pozri časť 5.2) a v predklinických štúdiách sa nepozoroval žiadny účinok na pečeňové enzýmy, ktoré metabolizujú lieky.

V klinických štúdiách sa bimatoprost 0,3 mg/ml, očné roztokové kvapky (s obsahom konzervačných látok), používal súčasne s množstvom rôznych očných betablokátorov bez známok interakcií.

Súčasné použitie Elymbusu s inými antiglaukomatikami ako topickými betablokátormi sa v priebehu doplnkovej liečby glaukómu nehodnotilo.

Existuje možnosť oslabenia účinku analógov prostaglandínu (napr. Elymbus) na znižovanie vnútroočného tlaku u pacientov s glaukómom alebo vnútroočnou hypertenziou pri použití ďalších analógov prostaglandínu (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití bimatoprostu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach toxických pre matku (pozri časť 5.3). Elymbus sa nesmie používať v priebehu gravidity, pokiaľ to nie je bezpodmienečne potrebné.

Dojčenie

Nie je známe, či sa bimatoprost vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie bimatoprostu do materského mlieka. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu Elymbusom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch bimatoprostu na plodnosť u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Elymbus má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Rovnako ako pri inej očnej liečbe, ak vznikne po podaní prechodné rozmazané videnie, pacient má pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov počkať, kým sa mu videnie upraví.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené počas klinických skúšok s Elymbusom. V klinických skúšaníach bolo Elymbusu vystavených 467 pacientov. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami pri lieku Elymbus boli prekrvenie spojiviek (11,3 %), podráždenie oka (10,1 %), svrbenie oka (6 %), suché oko (5,6 %), pocit cudzieho telesa v oku (5,1 %), zvýšené slzenie (3 %), bolesť oka (1,5 %) a prechodne rozmazané videnie (1,5 %). Tabuľka 1 uvádza nežiaduce reakcie identifikované pri lieku Elymbus. Väčšina z nich boli očné reakcie, mierne a žiadna z nich nebola závažná.

Nežiaduce reakcie súvisiace s Elymbusom sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Nežiaduce účinky sú uvedené podľa triedy orgánových systémov v Tabuľke 1. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1

<u>Trieda orgánových systémov</u>	<u>Frekvencia</u>	<u>Nežiaduca reakcia</u>
<i>Poruchy oka</i>	<u>veľmi časté</u>	<u>prekrvenie spojiviek, podráždenie očí</u>
	časté	svrbenie oka, bolesť oka, suché oko, pocit cudzieho telesa v očiach, prechodne rozmazané videnie*, zvýšené slzenie
	menej časté	bodkovaná keratitída, pigmentácia očných viečok, rast rias, ekzém očných viečok, edém očných viečok, astenopia, neinfekčná konjunktivitída, blefaritída, periorbitopatia analógov prostaglandínov (vrátane ptózy), parestézia oka, výtok z oka, madaróza, fotofóbia, stmavnutie rias
<i>Poruchy nervového systému</i>	menej časté	závraty

* prechodné rozmazané videnie po očnom podaní očného gélu (pozri časť 4.7).

V 12-mesačnej klinickej štúdii fázy III sa u približne 38 % pacientov liečených bimatoprostom 0,1 mg/ml, očné roztokové kvapky (s obsahom konzervačných látok), vyskytli nežiaduce reakcie. Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou bola hyperémia spojovky (väčšinou stopová až mierna a nezápalového charakteru), ktorá sa vyskytla u 29 % pacientov. Približne 4 % pacientov prerušilo liečbu v dôsledku akejkoľvek nežiaducej udalosti v 12-mesačnej štúdii.

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené počas klinických skúšaní s bimatoprostom 0,1 mg/ml, očné roztokové kvapky (s obsahom konzervačných látok), alebo v období po uvedení lieku na trh. Väčšina z nich boli očné reakcie, mierne a žiadna nebola závažná.

Tabuľka 2

<u>Trieda orgánových systémov</u>	<u>Frekvencia</u>	<u>Nežiaduca reakcia</u>
<i>Poruchy imunitného systému</i>	neznáme	hypersenzitívna reakcia vrátane prejavov a príznakov očnej alergie a alergickej dermatitídy
<i>Poruchy nervového systému</i>	menej časté	bolesť hlavy
	neznáme	závraty
<i>Poruchy oka</i>	veľmi časté	hyperémia spojoviek, periorbitopatia spôsobená analógmi prostaglandínu
	časté	bodkovaná keratitída, podráždenie oka, svrbenie oka, rast rias, bolesť oka, erytém očných viečok, svrbenie očného viečka
	menej časté	astenopia, rozmazané videnie, porucha spojovky, edém spojovky, zvýšená pigmentácia dúhovky, madaróza, edém očných viečok
	neznáme	pigmentácia očných viečok, makulárny edém, suché oko, výtok z oka, očný edém, pocit cudzieho telesa v oku, zvýšené slzenie, očný diskomfort, fotofóbia
<i>Poruchy ciev</i>	neznáme	hypertenzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	neznáme	astma, exacerbácia astmy, exacerbácia CHOCHP a dyspnoe
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	menej časté	nevoľnosť
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	časté	hyperpigmentácia kože, hypertrichóza
	menej časté	suchá pokožka, chrastavenie okrajov očných viečok, pruritus
	neznáme	zmena sfarbenia kože (periokulárne)
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	časté	podráždenie v mieste aplikácie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Periorbitopatia spôsobená analógmi prostaglandínu (PAP)

Analógy prostaglandínu vrátane Elymbusu môžu vyvolať periorbitálne lipodystrofické zmeny, ktoré môžu viesť k prehĺbeniu ryhy očného viečka, ptóze, enoftalmu, retrakcii očného viečka, k involúcii dermatochalázy a odhaleniu skléry v spodnej časti oka. Zmeny sú zvyčajne mierne, môžu sa vyskytnúť už jeden mesiac po začatí liečby Elymbusom a hoci si to pacient nemusí uvedomovať, môžu narušiť zorné pole. PAP sa spája aj s hyperpigmentáciou alebo zmenou sfarbenia kože v okolí oka a hypertrichózou. Zaznamenalo sa však, že po ukončení liečby alebo prechode na alternatívnu liečbu sú tieto zmeny čiastočne alebo úplne reverzibilné.

Hyperpigmentácia dúhovky

Hyperpigmentácia dúhovky je pravdepodobne trvalá. Zmenu pigmentácie spôsobuje zvýšený obsah melanínu v melanocytoch, a nie zvýšenie počtu melanocytov. Dlhodobé účinky hyperpigmentácie dúhovky nie sú známe. Zmeny farby dúhovky zaznamenané pri podávaní bimatoprostu do oka nemusia byť pozorované počas niekoľkých mesiacov až rokov. Zvyčajne sa hnedá pigmentácia okolo zrenice koncentricky rozšíri smerom k obvodu dúhovky a celá dúhovka alebo jej časti zhnednú. Zdá sa, že táto liečba neovplyvňuje névy ani pehy na dúhovke. Výskyt hyperpigmentácie dúhovky po 12 mesiacoch používania bimatoprostu 0,1 mg/ml, očné roztokové kvapky, bol 0,5 %. Výskyt po 12 mesiacoch používania bimatoprostu 0,3 mg/ml, očné roztokové kvapky, bol 1,5 % (pozri Tabuľku 3 v časti 4.8) a v priebehu nasledujúcich 3 rokov liečby sa nezvýšil.

V klinických štúdiách sa bimatoprostom 0,3 mg/ml, očné roztokové kvapky (s obsahom konzervačných látok), liečilo viac ako 1 800 pacientov. Po zlúčení údajov z III. fázy monoterapie a doplnkového použitia bimatoprostu 0,3 mg/ml, očné roztokové kvapky (s obsahom konzervačných látok), boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami:

- rast rias u viac ako 45 % pacientov v prvom roku s poklesom incidencie nových hlásení za 2 roky na 7 % a za 3 roky na 2 %,
- hyperémia spojoviek (väčšinou stopová alebo mierna a jej charakter sa považuje za nezápalový) u viac ako 44 % pacientov v prvom roku s poklesom incidencie nových hlásení za 2 roky na 13 % a za 3 roky na 12 %,
- svrbenie očí u viac ako 14 % pacientov v prvom roku s poklesom incidencie nových hlásení za 2 roky na 3 % a za 3 roky na 0 %. Menej ako 9 % pacientov prerušilo liečbu kvôli akémukoľvek nežiaducemu účinku v prvom roku, incidencia ďalších prerušení za 2 aj 3 roky bola 3%.

Ďalšie nežiaduce účinky hlásené s bimatoprostom 0,3 mg/ml, očné roztokové kvapky, sú uvedené v Tabuľke 3. Tabuľka tiež obsahuje tie nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli u oboch liekov, ale s rôznou častotou výskytu.

Väčšina z nich boli očné reakcie, mierne až stredne závažné, žiadny z nich nebol závažný. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3

<u>Trieda orgánových systémov</u>	<u>Frekvencia</u>	<u>Nežiaduca reakcia</u>
<i>Poruchy nervového systému</i>	časté	bolesť hlavy
	menej časté	závraty
<i>Poruchy oka</i>	veľmi časté	svrbenie oka, rast rias

	časté	erózia rohovky, pálenie oka, alergická konjunktivitída, blefaritída, zhoršenie zrakovej ostrosti, astenopia, spojivkový edém, pocit cudzieho telesa, suchosť oka, bolesť oka, fotofóbia, slzenie, výtok z oka, zrakové poruchy/rozmazané videnie, zvýšená pigmentácia dúhovky, stmavnutie rias
	menej časté	retinálna hemorágia, uveitída, cystoidný makulárny edém, iritída, blefarospazmus, retrakcia očných viečok, periorbitálny erytém
<i>Poruchy ciev</i>	časté	hypertenzia
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	menej časté	hirsutizmus
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	menej časté	asténia
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	časté	abnormálne výsledky testov funkcie pečene

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania a nie je pravdepodobné, že by po podaní do oka nastali.

Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, liečba má byť symptomatická a podporná. Ak sa Elymbus náhodne požije, môžu byť užitočné nasledujúce informácie: počas krátkodobých štúdií na myšiach a potkanoch perorálne (prostredníctvom sondy) dávky až do 100 mg/kg/deň nespôsobili žiadnu toxicitu. Táto dávka je minimálne 110-krát vyššia ako náhodná dávka celého obsahu balenia Elymbus (30 x 0,3 g jednodávkových obalov; 9 g) pre 10 kg dieťa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologiká, prostaglandínové analógy, ATC kód: S01EE03.

Mechanizmus účinku

Mechanizmom účinku, ktorým bimatoprost redukuje vnútroočný tlak u ľudí, je zvýšený odtok vnútroočnej tekutiny trabekulárnou trávčinou a zvýšený odtok uveosklerálnou cestou. Znižovanie vnútroočného tlaku začína približne 4 hodiny po prvom podaní a maximálny účinok sa dosahuje približne v rámci 8 – 12 hodín. Zníženie vnútroočného tlaku pretrváva najmenej 24 hodín.

Bimatoprost je silné očné hypotenzívum. Je to syntetický prostamid, štrukturálne blízky prostaglandínu F_{2α} (PGF_{2α}), ktorý neúčinkuje cestou žiadnych známych prostaglandínových receptorov. Bimatoprost selektívne napodobňuje účinok biosyntetizovaných substancií nazývaných prostamidy. Avšak prostamidové receptory neboli ešte doteraz štrukturálne identifikované.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Randomizovaná, zaslepená, multicentrická, 3-mesačná klinická štúdia fázy III porovnávala účinnosť a bezpečnosť lieku Elymbus bez konzervačných látok oproti referenčnému lieku s obsahom bimatoprostu 0,1 mg/ml, očné roztokové kvapky s obsahom konzervačných látok, pri znižovaní vnútroočného tlaku u 485 pacientov s glaukómom alebo očnou hypertenziou. Pacienti počas štúdie absolvovali dve návštevy po randomizácii (6. týždeň a 12. týždeň). Priemerný vek účastníka štúdie bol 63,4 rokov (rozsah 30 až 91 rokov).

Štúdia bola navrhnutá tak, aby preukázala neinferioritu Elymbusu v porovnaní s referenčným liekom s obsahom bimatoprostu 0,1 mg/ml, pričom obe dávky sa podávali raz denne večer. Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola priemerná zmena vnútroočného tlaku (VOT) oproti východiskovej hodnote v 3 časových bodoch (08:00, 10:00 a 16:00) v 12. týždni. Aplikovanou hranicou neinferiority bol rozdiel v priemernom VOT $\leq 1,5$ mmHg pre všetky časové body. Elymbus preukázal klinicky významné zníženie vnútroočného tlaku vo všetkých časových bodoch a nebol horší ako referenčný liek s obsahom bimatoprostu 0,1 mg/ml (**Tabuľka 1**).

Tabuľka 1. Priemerný VOT (mmHg) podľa návštevy a časového bodu a upravený priemerný rozdiel (Elymbus -bimatoprost 0,1 mg/ml referenčný liek) pre horšie oko (súbor mITT)

Návštevy počas štúdie a časové body		Elymbus		Bimatoprost 0,1 mg/ml (referenčný liek)		Rozdiel mmHg $\pm$ SE (95% IS) Elymbus – Bimatoprost 0,1 mg/ml (referenčný liek)
		N	mmHg $\pm$ SD	N	mmHg $\pm$ SD	
Východisková hodnota (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	
12. týždeň	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)

IS = interval spoľahlivosti; N = počet pacientov s vyhodnotiteľnými údajmi; mITT (modified intent to treat) = modifikovaná populácia so zámerom liečiť;

SD (Standard Deviation) = štandardná odchýlka; SE (Standard Error) = štandardná chyba

Počas 3-mesačnej štúdie sa nezistili nežiaduce účinky v súvislosti s Elymbusom okrem tých, ktoré už boli zdokumentované pri referenčnom lieku s obsahom bimatoprostu 0,1 mg/ml. V oboch liečebných skupinách najčastejším hláseným nežiaducim účinkom súvisiacim s liečbou bola hyperémia (spojovková a očná) a bola menej častá v skupine používajúcej Elymbus (6,8 % pacientov) v porovnaní s referenčným liekom s obsahom bimatoprostu 0,1 mg/ml (11,2 %). Zhoršenie hyperémie spojoviek bolo tiež menej časté v skupine používajúcej Elymbus v porovnaní s bimatoprostom 0,1 mg/ml v 6. týždni (20,1 % oproti 29,3 %, v uvedenom poradí) a v 12. týždni (18,3 % oproti 30,4 %, v uvedenom poradí). Elymbus bol spojený s menším počtom subjektívnych očných symptómov počas dňa v 12. týždni (podráždenie/pálenie: 12,3 % oproti 19,5 % a pocit suchosti očí: 16,4 % oproti 25,6 %), ako aj subjektívne symptómy pri instilácii (podráždenie/pálenie: 12,8 % oproti 21,2 %, svrbenie: 5,4 % oproti 10,4 % a pocit suchosti očí: 7,3 % oproti 14,3 %) v porovnaní s referenčným liekom.

K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s použitím Elymbusu u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom s pseudoexfoliatívnym a pigmentovým glaukómom a chronickým glaukómom s uzavretým uhlom s patentnou iridotómiou.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Elymbusu u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické štúdie u ľudí neboli uskutočnené s Elymbusom, ale s bimatoprostom 0,3 mg/ml, očné roztokové kvapky (s obsahom konzervačných látok).

Absorpcia

Bimatoprost *in vitro* dobre penetruje cez ľudskú rohovku a skléru. Po očnom podaní u ľudí je systémová expozícia bimatoprostu veľmi nízka bez akumulácie v priebehu podávania. Pri podávaní jedenkrát denne po jednej kvapke 0,3 mg/ml bimatoprostu do oboch očí počas dvoch týždňov sa dosiahla maximálna koncentrácia v krvi v priebehu 10 minút po podaní a následne klesla pod najnižšiu detekovateľnú hodnotu (0,025 ng/ml) v priebehu 1,5 hodiny po aplikácii. Priemerné C_{max} a $AUC_{0-24 h}$ hodnoty boli 7. a 14. deň podobné, približne 0,08 ng/ml (7. deň) a 0,09 ng•h/ml (14.deň), čo ukazuje, že rovnovážny stav koncentrácie bimatoprostu sa dosiahol v priebehu prvého týždňa očného podávania.

Distribúcia

Bimatoprost je mierne distribuovaný do telesných tkanív a systémový distribučný objem bol v rovnovážnom stave 0,67 l/kg. V ľudskej krvi zostáva bimatoprost predovšetkým v plazme. Väzba bimatoprostu na plazmatické bielkoviny je približne 88 %.

Biotransformácia

Hneď ako sa po očnom podaní dosiahne systémová cirkulácia, bimatoprost je hlavnou cirkulujúcou časťou v krvi. Bimatoprost podlieha oxidácii, N-deetylácii a glukuronidácii a vytvára rôzne druhy metabolitov.

Eliminácia

Bimatoprost je primárne eliminovaný obličkami, viac ako 67 % z intravenózne dávky podanej zdravým dobrovoľníkom sa vylúčilo močom, 25 % sa vylúčilo stolicou. Polčas eliminácie určený po intravenóznom podaní bol približne 45 minút. Celkový klírens v krvi bol 1,5 l/h/kg.

Charakteristiky u starších pacientov

U starších pacientov (65 rokov alebo starší) pri dávkovaní bimatoprostu 0,3 mg/ml (s obsahom konzervačných látok) dvakrát denne bola priemerná hodnota AUC_{0-24h} 0,0634 ng•h/ml bimatoprostu signifikantne vyššia ako 0,0218 ng•h/ml u mladých zdravých dospelých osôb. Avšak toto zistenie nie je klinicky relevantné, pretože systémová expozícia starších i mladších osôb je pri očnom podávaní veľmi nízka. Počas používania nedošlo ku kumulácii bimatoprostu v krvi a bezpečnostný profil pre starších i mladých pacientov je podobný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Očné podávanie bimatoprostu opiciam v koncentrácii $\geq 0,3$ mg/ml denne počas jedného roka spôsobilo zvýšenie pigmentácie dúhovky a reverzibilný, od dávky závislý periokulárny efekt charakterizovaný prominujúcou hornou a/alebo dolnou ryhou a rozšírením palpebrálnej štrbiny. Zdá sa, že zvýšenie pigmentácie dúhovky je spôsobené zvýšenou stimuláciou produkcie melanínu v melanocytoch, a nie zvýšením počtu melanocytov. Žiadne funkčné ani mikroskopické zmeny vo vzťahu k periokulárnemu efektu neboli pozorované, mechanizmus účinku vzniku periokulárnych zmien nie je známy.

Bimatoprost nebol v sérii *in vitro* a *in vivo* štúdií mutagénny ani karcinogénny.

Bimatoprost nepoškodzoval u potkanov až do dávky 0,6 mg/kg/deň (najmenej 103-násobok predpokladanej humánnej expozície bimatoprostu 0,3 mg/ml) fertility. V embryo/fetálnej vývinovej štúdii boli pozorované aborty, ale neboli pozorované žiadne účinky na vývin u myši a potkanov pri dávkach, ktoré boli najmenej 860-krát resp. 1700-krát vyššie ako dávky u ľudí s bimatoprostom 0,3 mg/ml. Tieto dávky viedli k systémovým expozíciám najmenej 33- resp. 97-krát vyšším, ako je predpokladaná expozícia u ľudí bimatoprostu 0,3 mg/ml. V peri/postnatálnych štúdiách u potkanov spôsobila materská toxicita redukcii gestačného času, fetálnu smrť a zníženie telesnej hmotnosti mláďat pri dávke $\geq 0,3$ mg/kg/deň (najmenej 41-krát vyššia ako predpokladaná expozícia u ľudí bimatoprostu 0,3 mg/ml). Neurobehaviorálne funkcie potomkov neboli postihnuté.

Očná absorpcia

Vo farmakokinetických štúdiách vykonaných na zvieratách maximálne koncentrácie kyseliny bimatoprostu (hlavného aktívneho metabolitu) boli dosiahnuté 1 hodinu po aplikácii Elymbusu a bimatoprostu 0,1 mg/ml očných kvapiek v komorovom moku aj v ciliárnom teliesku dúhovky.

Na základe kumulácie bimatoprostu a voľnej kyseliny bimatoprostu:

- predstavovala $C_{\max}$ Elymbusu 3,3-násobok a 4-násobok $C_{\max}$ po podaní bimatoprostu 0,1 mg/ml, očné roztokové kvapky, v komorovom moku a dúhovkovom ciliárnom teliesku; a 0,74-násobok a 0,78-násobok $C_{\max}$ po podaní bimatoprostu 0,3 mg/ml, očné roztokové kvapky, v komorovom moku a dúhovkovom ciliárnom teliesku.
- predstavovala $AUC_{0,5-12h}$ Elymbusu 2,7-násobok a 3,6-násobok $AUC_{0,5-12h}$ po podaní bimatoprostu 0,1 mg/ml, očné roztokové kvapky (s obsahom konzervačných látok), v komorovom moku a dúhovkovom ciliárnom teliesku; a 0,7-násobok a 0,6-násobok $AUC_{0,5-12h}$ bimatoprostu 0,3 mg/ml, očné roztokové kvapky (s obsahom konzervačných látok), v komorovom moku a dúhovkovom ciliárnom teliesku.

Očná toxicita

Očné podávanie Elymbusu zvieratám raz denne počas 28 dní nepreukázalo žiadny lokálny alebo systémový toxický účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sorbitol
karbomér
octan sodný, trihydrát
makrogol
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po otvorení vrecka: jednodávkový obal použite do 1 mesiaca.

Po otvorení jednodávkového obalu: použite ihneď a po použití jednodávkový obal zlikvidujte.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Jednodávkový obal uchovávajte vo vrecku na ochranu pred svetlom.
Pre uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 jednodávkových obalov (LDPE) obsahujúcich 0,3 g očného gélu sú zabalené do vrečka (polyetylén/hliník/polyetylén/PET).

Veľkosti balenia: 10 (1x10), 30 (3x10) alebo 90 (9x10) jednodávkových obalov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Laboratoires THEA
12 rue Louis Blériot
63100 Clermont-Ferrand
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0022/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. februára 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026