

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Elymbus 0,1 mg/g oční gel v jednodávkovém obalu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden g očního gelu obsahuje 0,1 mg bimatoprostu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční gel.

Bezbarvý opalizující gel.

pH: 6,9 – 7,9.

Osmolalita: 250 – 350 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení zvýšeného nitroočního tlaku u chronického glaukomu s otevřeným úhlem a nitrooční hypertenze u dospělých (jako monoterapie nebo jako adjuvantní terapie k betablokátorům).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna kapka do postiženého oka (očí) jednou denně, podávána večer.

Dávkování jedenkrát denně by nemělo být překročeno, protože častější podávání může vést ke snížení účinku na nitrooční tlak.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce jater

Bimatoprost nebyl studován u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater a má proto být u těchto pacientů používán s opatrností. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater nebo abnormálními hladinami alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo bilirubinu v anamnéze, nemá bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml ve formě očního gelu nežádoucí účinek na funkci jater alespoň po dobu 24 měsíců.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Bimatoprost nebyl studován u pacientů s poruchou funkce ledvin, a proto má být u těchto pacientů používán s opatrností.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku bimatoprostu u pediatrické populace ve věku od 0 do 18 let nebyly dosud stanoveny.

Způsob podání

Oční podání.

Použití bimatoprostu u nositelů kontaktních čoček nebylo studováno. Proto je třeba před instilací očního gelu kontaktní čočky vyjmout a znovu nasadit po 15 minutách.

Pokud je používán více než jeden lokální oční přípravek, pak je mezi jejich podáním nutné zachovat časový odstup nejméně 15 minut. Přípravek Elymbus má být podán jako poslední. Jednodávkový obal obsahuje dostatek očního gelu k léčbě obou očí.

Pouze pro jednorázové použití.

Tento léčivý přípravek je sterilní oční gel, který neobsahuje konzervační látku. Oční gel z každého jednotlivého jednodávkového obalu má být použit pro podání do postiženého oka (očí) ihned po otevření. Vzhledem k tomu, že po otevření jednodávkového obalu nelze zachovat sterilitu, musí být veškerý zbývající obsah ihned po podání zlikvidován.

Pacienty je nutné poučit:

- aby se vyhnuli kontaktu špičky kapátka s okem nebo očními víčky.
- aby oční gel použili ihned po prvním otevření jednodávkového obalu a aby jednodávkový obal po použití zlikvidovali.
- aby neotevřené jednodávkové obaly uchovávali v sáčku.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oční

Před zahájením léčby má být pacient informován o možnosti vzniku periorbitopatie způsobené analogy prostaglandinu (PAP) a zvýšené pigmentaci duhovky, které byly pozorovány během léčby očními kapkami s obsahem bimatoprostu o koncentraci 0,1 mg/ml. Některé z těchto změn mohou být trvalé a mohou vést k defektu zorného pole a rozdílnému vzhledu očí, pokud bylo léčeno pouze jedno z nich (viz bod 4.8).

Během léčby očními kapkami obsahujícími bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml byl vzácně ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) zaznamenán cystoidní makulární edém. Proto u pacientů se známými rizikovými faktory pro makulární edém (např. pacienti s afakií, pacienti s pseudofakií s trhlinou zadního pouzdra čočky) má být přípravek Elymbus používán s opatrností.

Existují vzácná spontánní hlášení o reaktivaci dřívějších rohovkových infiltrátů nebo očních infekcí následkem léčby očními kapkami obsahujícími bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml. Pacienti s anamézou předchozích závažných virových očních infekcí (jako je herpes simplex) nebo uveitidou/iritidou mají přípravek Elymbus používat s opatrností.

Přípravek Elymbus nebyl studován u pacientů s očními zánětlivými stavy, glaukomem s uzavřeným úhlem neovaskulární nebo zánětlivé etiologie, kongenitálním glaukomem a glaukomem s úzkým úhlem.

Kůže

V místech, kde přípravek Elymbus přijde opakovaně do styku s povrchem pokožky, může docházet k růstu ochlupení (viz bod 4.8). Proto je důležité přípravek Elymbus aplikovat podle

pokynů a zabránit tomu, aby stékal na tvář nebo jiné oblasti kůže.

Respirační

Přípravek Elymbus nebyl studován u pacientů s poškozenými respiračními funkcemi. Ačkoli jsou k dispozici omezené informace u pacientů s bronchiálním astmatem nebo CHOPN v anamnéze, byla hlášena exacerbace astmatu, dušnosti a CHOPN, stejně jako zprávy o astmatu v postmarketingovém období (viz bod 4.8). Frekvence těchto příznaků není známa. Pacienti s CHOPN, astmatem nebo sníženou respirační funkcí v důsledku jiných onemocnění mají být léčeni se zvýšenou opatrností.

Kardiovaskulární

Přípravek Elymbus nebyl studován u pacientů se srdeční blokádou vyššího než prvního stupně nebo nekontrolovaným kongestivním srdečním selháním. Existuje omezený počet spontánních hlášení o výskytu bradykardie nebo hypotenze po podání očních kapek obsahující bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml. Pacienti s predispozicí k nízké srdeční frekvenci nebo nízkému krevnímu tlaku mají přípravek Elymbus používat s opatrností.

Další informace

Ve studiích s bimatoprostem o koncentraci 0,3 mg/ml u pacientů s glaukomem nebo nitrooční hypertenzí bylo prokázáno, že častější expozice oka více než jedné dávce bimatoprostu denně může způsobit redukcii účinku na snižování NOT (viz bod 4.5). U pacientů používajících Elymbus s dalšími analogy prostaglandinu mají být sledovány změny nitroočního tlaku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Interakce u lidí nejsou očekávány, jelikož systémová koncentrace bimatoprostu po očním podávání očních kapek obsahujících bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml (s obsahem konzervačních látek) je extrémně nízká (méně než 0,2 ng/ml).

Bimatoprost je přeměňován četnými enzymy a cestami (viz bod 5.2), ale v preklinických studiích nebyl pozorován žádný účinek na jaterní enzymy, které metabolizují léky.

V klinických studiích byl bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml ve formě očních kapek, roztoku (s obsahem konzervačních látek) používán současně s řadou různých očních betablokátorů bez známek interakcí.

Současné použití bimatoprostu s jinými antiglaukomatiky než topickými betablokatory nebylo během přídatné léčby glaukomu hodnoceno.

U pacientů s glaukomem nebo oční hypertenzí je možné snížit účinek analogů prostaglandinů (např. přípravkem Elymbus) na snížení nitroočního tlaku, pokud se užívají s jinými analogy prostaglandinů (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání bimatoprostu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při vysokých maternotoxických dávkách (viz bod 5.3). Přípravek Elymbus nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Není známo, zda bimatoprost přechází do mateřského mléka. Studie na zvířatech však vylučování do

mléka prokázaly. Je zapotřebí rozhodnout o ukončení kojení nebo ukončení léčby přípravkem Elymbus s ohledem na přínosy kojení pro dítě a přínosy léčebné terapie pro danou ženu.

Fertilita

Údaje o vlivu bimatoprostu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Elymbus má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Stejně jako u jiné oční léčby, po podání nastane přechodné rozmazané vidění, má pacient před řízením nebo používáním strojů počkat, dokud se vidění nevyjasní.

4.8 Nežádoucí účinky

V 3měsíční klinické studii fáze III, která srovnávala účinnost a bezpečnost přípravku Elymbus bez konzervačních látek s referenčním přípravkem obsahujícím bimatoprost o koncentraci 0,1 mg/ml oční kapky (s obsahem konzervačních látek), bylo přípravku Elymbus exponováno 236 pacientů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky přípravku Elymbus byly hyperemie spojivek (6,8 %), podráždění očí (5,1 %), pocit cizího tělesa v oku (2,5 %), suché oko (2,5 %) a přechodné rozmazané vidění (2,1 %). Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky zjištěné u přípravku Elymbus ve studii fáze III. Většina z nich byla oční, mírná a žádná nebyla závažná.

Nežádoucí účinky spojené s přípravkem Elymbus jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a v každé skupině frekvence podle klesající závažnosti.

Tabulka 1.

<u>Třída orgánových systémů</u>	<u>Frekvence</u>	<u>Nežádoucí účinek</u>
<i>Poruchy oka</i>	časté	hyperemie spojivek, bolest očí, podráždění očí, neinfekční konjunktivitida, pocit cizího tělesa v oku, suché oči, svědění očí, přechodné rozmazané vidění*.
	méně časté	keratitis punctata, parestezie oka, blefaritida, madaróza, růst řas, fotofobie, zvýšené slzení, ztmavnutí řas, pigmentace očních víček, edém víček, ekzém víček
<i>Poruchy nervového systému</i>	méně časté	závratě

* přechodné rozmazané vidění po očním podání očního gelu (viz bod 4.7).

Ve 12měsíční klinické studii fáze III se u přibližně 38 % pacientů léčených bimatoprostem o koncentraci 0,1 mg/ml ve formě očních kapek, roztoku (s obsahem konzervačních látek) vyskytly nežádoucí účinky. Nejčastěji hlášenou nežádoucí reakcí byla hyperemie spojivek (většinou stopová až mírná a nezánetlivé povahy), která se vyskytla u 29 % pacientů. Přibližně 4 % pacientů přerušily léčbu z důvodu jakéhokoli nežádoucího účinku během 12měsíční studie.

Během klinických studií s bimatoprostem o koncentraci 0,1 mg/ml ve formě očních kapek, roztoku (s obsahem konzervačních látek) nebo v období po uvedení na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky. Většina z nich byla oční, mírná a žádná nebyla závažná.

Tabulka 2.

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	není známo	hypersenzitivní reakce včetně známek a příznaků oční alergie a alergické dermatitidy
<i>Poruchy nervového systému</i>	méně časté	bolest hlavy
	není známo	závrať
<i>Poruchy oka</i>	velmi časté	hyperemie spojivek, periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu
	časté	keratitis punctata, podráždění očí, svědění očí, nadměrný růst řas, bolest oka, erytém očních víček, svědění očních víček
	méně časté	astenopie, rozmazané vidění, poruchy spojivky, edém spojivek, hyperpigmentace duhovky, madaróza, otok očních víček
	není známo	pigmentace víček, makulární edém, syndrom suchého oka, výtok z oka, oční edém, pocit cizího tělesa v oku, zvýšené slzení, oční diskomfort, fotofobie
<i>Cévní poruchy</i>	není známo	hypertenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	není známo	Asthma bronchiale, exacerbace astmatu, exacerbace CHOPN a dyspnoe
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	méně časté	nauzea
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	časté	hyperpigmentace kůže, hypertrichóza
	méně časté	suchá kůže, tvorba krust na okrajích očních víček, svědění
	není známo	změna barvy kůže (periokulárně)
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	časté	podráždění v místě instilace

Popis vybraných nežádoucích účinků

Periorbitopatie způsobená analogy prostaglandinu (PAP)

Analoga prostaglandinu, včetně přípravku Elymbus, mohou vyvolat periorbitální lipodystrofické změny, které mohou vést k prohloubení záhybu očního víčka, ptóze, enoftalmu, retrakci očního víčka, involuci dermatochalázie a odhalení dolní části skléry. Změny jsou většinou mírné, mohou se objevit už jeden měsíc po zahájení léčby přípravkem Elymbus a mohou mít za následek defekt zorného pole, kterého si pacient nemusí být vědom. PAP je také spojena s periokulární hyperpigmentací nebo změnou barvy kůže a hypertrichózou. Všechny tyto změny byly ale označeny za částečně nebo zcela reverzibilní po přerušení léčby nebo po přechodu na jinou léčbu.

Hyperpigmentace duhovky

Zvýšená pigmentace duhovky je pravděpodobně trvalá. Změna pigmentace je způsobena spíše zvýšeným obsahem melaninu v melanocytech než zvýšením počtu melanocytů. Dlouhodobé účinky zvýšené pigmentace duhovky nejsou známy. Změna barvy duhovky pozorovaná při očním podání bimatoprostu nemusí být patrná po několik měsíců až let. Obvykle se hnědá pigmentace okolo zorničky rozšíří soustředně směrem k okraji duhovky a celá duhovka nebo její části zhnědnou. Zdá se, že léčba nemá vliv na mateřská znaménka, ani pihy na duhovce. Po 12 měsících byla zaznamenána 0,5% incidence hyperpigmentace duhovky při podávání bimatoprostu ve formě očních kapek, roztoku o koncentraci 0,1 mg/ml. Po stejné době byla incidence tohoto účinku u bimatoprostu ve formě očních kapek, roztoku o koncentraci 0,3 mg/ml 1,5 % (viz bod 4.8, tabulka 3) a po 3 letech léčby se nezvýšila.

V klinických studiích bylo bimatoprostem o koncentraci 0,3 mg/ml ve formě očních kapek, roztoku (s obsahem konzervačních látek) léčeno přes 1800 pacientů. Po sloučení údajů z fáze III monoterapie a přídatného použití bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml ve formě očních kapek, roztoku (s obsahem konzervačních látek) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky:

- růst řas až u 45 % pacientů v prvním roce s poklesem incidence případů po 2 letech na 7 % a po 3 letech na 2 %.
- hyperemie spojivek (většinou stopová nebo mírná a považována za nezábnětlivou) až u 44 % pacientů v prvním roce s poklesem incidence případů po 2 letech na 13 % a po 3 letech na 12 %.
- svědnění očí až u 14 % pacientů v prvním roce s poklesem incidence případů po 2 letech na 3 % a po 3 letech na 0 %. Méně než 9 % pacientů přerušilo léčbu kvůli jakémukoliv nežádoucímu účinku v prvním roce, ve druhém a třetím roce poklesla incidence případů přerušlení léčby shodně na 3 %.

Další nežádoucí účinky hlášené s použitím bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml ve formě očních kapek, roztoku jsou uvedeny v tabulce 3. Tabulka zahrnuje také nežádoucí účinky, které se vyskytly u obou přípravků, ale s různou frekvencí výskytu. Většina z nich byly oční, mírné nebo středně závažné, žádný z nich nebyl závažný. V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3

<u>Třída orgánových systémů</u>	<u>Frekvence</u>	<u>Nežádoucí účinek</u>
<i>Poruchy nervového systému</i>	časté	bolest hlavy
	méně časté	závrať
<i>Poruchy oka</i>	velmi časté	svědnění očí, růst řas
	časté	eroze rohovky, pálení očí, alergická konjunktivitida, blefaritida, zhoršení zrakové ostrosti, astenopie, edém spojivek, pocit cizího tělesa v oku, suché očí, bolest očí, fotofobie, slzení, výtok z očí, zhoršení zraku/ rozmazané vidění, zvýšená pigmentace duhovky, ztmavnutí řas
	méně časté	krvácení do sítnice, uveitida, cystoidní makulární edém, iritida, blefarospasmus, retrakce víček, periorbitální erytém
<i>Cévní poruchy</i>	časté	hypertenze
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	méně časté	hirsutismus
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	méně časté	astenie
<i>Vyšetření</i>	časté	abnormální jaterní testy

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování a není pravděpodobné, že by po podání do oka nastal.

Pokud dojde k předávkování, léčba má být symptomatická a podpůrná. Při náhodném požití přípravku Elymbus mohou být užitečné následující informace: v krátkodobých perorálních studiích na myších a potkanech nevyvolaly dávky do 100 mg/kg/den žádnou toxicitu. Tato dávka je nejméně 1100krát vyšší než náhodná dávka celého obsahu balení přípravku Elymbus (30 x 0,3 g jednodávkových obalů; 9 g) u 10kg dítěte.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika, analoga prostaglandinu, ATC kód: S01EE03

Mechanismus účinku

Mechanismem účinku, kterým bimatoprost redukuje nitrooční tlak u lidí, je zvýšený odtok nitrooční tekutiny trámčinou komorového úhlu a zvýšený odtok uveosklerální cestou. Snižování nitroočního tlaku začíná přibližně 4 hodiny po prvním podání a maximálního účinku je dosaženo přibližně za 8 až 12 hodin. Snížení nitroočního tlaku přetrvává nejméně 24 hodin.

Bimatoprost je silné oční hypotenzivum. Je to syntetický prostamid, strukturálně podobný prostaglandinu $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), který nepůsobí přes žádné známé prostaglandinové receptory. Bimatoprost selektivně napodobuje účinek biosyntetizovaných substancí nazývaných prostamidy. Nicméně prostamidové receptory nebyly ještě dosud strukturálně identifikovány.

Klinická účinnost a bezpečnost

Randomizovaná, investigátory maskovaná, multicentrická, 3měsíční klinická studie fáze III porovnávala účinnost a bezpečnost přípravku Elymbus bez konzervačních látek oproti referenčnímu přípravku obsahujícím bimatoprost o koncentraci 0,1 mg/ml ve formě roztoku, očních kapek s obsahem konzervačních látek při snižování NOT u 485 pacientů s glaukomem nebo oční hypertenzí. Pacienti se během studie zúčastnili dvou návštěv po randomizaci (6. a 12. týden). Průměrný věk účastníků studie byl 63,4 roku (rozmezí 30 až 91 let). Studie byla navržena tak, aby prokázala non-inferioritu přípravku Elymbus ve srovnání s referenčním přípravkem obsahujícím o koncentraci bimatoprost 0,1 mg/ml, přičemž oba přípravky byly dávkovány jednou denně večer. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla průměrná změna NOP oproti výchozí hodnotě ve 3 časových bodech (08:00, 10:00 a 16:00) ve 12. týdnu. Hranicí non-inferiority byl rozdíl v průměrné NOP $\leq 1,5$ mmHg pro všechny časové body.

Přípravek Elymbus prokázal klinicky významné snížení NOP ve všech časových bodech a byl non-inferiorní ve srovnání s referenčním přípravkem obsahujícím bimatoprost o koncentraci 0,1 mg/ml (**tabulka 1**).

Tabulka 1. Průměrný NOP (mmHg) podle návštěvy a časového bodu a upravený průměrný rozdíl (referenční přípravek Elymbus-bimatoprost 0,1 mg/ml) pro horší oko (soubor mITT)

Návštěva a časový bod	Elymbus		Bimatoprost 0,1 mg/ml (referenční přípravek)		Rozdíl mmHg \pm SE (95% CI) Elymbus–bimatoprost 0,1 mg/ml (referenční přípravek)
	N	mmHg \pm SD	N	mmHg \pm SD	

Výchozí hodnota (D1)	08:00	229	24,66±2,18	240	24,59±2,05	
	10:00	229	24,21±2,43	240	24,13±2,36	
	16:00	229	23,81±2,66	240	23,50±2,84	
Týden 12	08:00	221	14,98±2,60	228	15,15±2,46	-0,17±0,23 (-0,62; 0,28)
	10:00	218	14,82±2,50	227	14,93±2,37	-0,15±0,22 (-0,58; 0,27)
	16:00	219	14,82±2,44	227	14,95±2,30	-0,19±0,22 (-0,61; 0,23)

CI = interval spolehlivosti; N=počet pacientů s vyhodnotitelnými daty; mITT = modifikovaná populace se záměrem léčit (intent-to-treat); SD = standardní odchylka; SE = standardní odchylka

Během tříměsíční studie nebyly u přípravku Elymbus zjištěny žádné nežádoucí účinky kromě těch, které již byly dokumentovány u referenčního přípravku obsahujícím bimatoprost o koncentraci 0,1 mg/ml. Hyperemie (spojivek a očí) byla nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem souvisejícím s léčbou v obou léčebných skupinách a byla méně častá u přípravku Elymbus (6,8 % pacientů) ve srovnání s referenčním přípravkem obsahujícím bimatoprost o koncentraci 0,1 mg/ml (11,2 %). Zhoršení hyperemie spojivky bylo také méně časté u skupiny léčené přípravkem Elymbus ve srovnání s přípravkem obsahujícím bimatoprost o koncentraci 0,1 mg/ml v 6. týdnu (20,1 % vs. 29,3 %) a ve 12. týdnu (18,3 % vs. 30,4 %). Přípravek Elymbus byl ve 12. týdnu spojen s menším výskytem subjektivních očních příznaků v průběhu dne (podráždění/pálení: 12,3 % vs. 19,5 % a pocit suchých očí: 16,4 % vs. 25,6 %) i subjektivních příznaků při instilaci (podráždění/pálení: 12,8 % vs. 21,2 %, svědění: 5,4 % vs. 10,4 % a pocit suchosti očí: (7,3 % vs. 14,3 %) ve srovnání s referenčním přípravkem.

S použitím přípravku Elymbus u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem s pseudoexfoliativním a pigmentovým glaukomem a s chronickým glaukomem s uzavřeným úhlem s patentní iridotomií jsou k dispozici omezené zkušenosti.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Elymbus u dětí a dospívajících od 0 do méně než 18 let nebyly dosud stanoveny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické studie u lidí nebyly provedeny s přípravkem Elymbus, ale s přípravkem obsahujícím bimatoprost o koncentraci 0,3 mg/ml ve formě očních kapek, roztoku (s obsahem konzervačních látek).

Absorpce

Bimatoprost *in vitro* velmi dobře penetruje lidskou rohovkou a sklérou. Po očním podání dospělým pacientům je systémová expozice bimatoprostu velmi nízká bez kumulace během doby podávání. Při podávání jedné kapky bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml (s obsahem konzervačních látek) jedenkrát denně do obou očí po dobu dvou týdnů je dosaženo vrcholové koncentrace v krvi během 10 minut po podání a následné snížení na nejnižší detekovatelnou hodnotu (0,025 ng/ml) během 1,5 hodiny po aplikaci. Průměrné hodnoty C_{max} a $AUC_{0-24hod.}$ byly 7. a 14. den podobné, přibližně 0,08 ng/ml, resp. 0,09 ng•hod /ml, což naznačuje, že ustálené koncentrace bimatoprostu bylo dosaženo během prvního týdne očního podávání.

Distribuce

Bimatoprost je mírně distribuován do tělesných tkání a systémový distribuční objem v ustáleném stavu byl 0,67 l/kg. V lidské krvi je bimatoprost obsažen především v plazmě. Vazba bimatoprostu na plazmatické bílkoviny je přibližně 88%.

Biotransformace

Jakmile se dostane bimatoprost po očním podání do systémové cirkulace, je bimatoprost hlavní cirkulující složkou v krvi. Bimatoprost pak podléhá oxidaci, N-deethylaci a glukuronidaci s tvorbou řady různých metabolitů.

Eliminace

Bimatoprost je primárně eliminován ledvinami, více než 67 % z intravenózní dávky zdravým dobrovolníkům bylo vyloučeno močí, 25 % bylo vyloučeno stolicí. Eliminační poločas stanovený po intravenózním podání byl přibližně 45 minut. Celková krevní clearance byla 1,5 l/hod/kg.

Charakteristika u starších pacientů

U starších pacientů (65 let a více) byla při dávkování bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml (s obsahem konzervačních látek) dvakrát denně byla průměrná hodnota $AUC_{0-24\text{hod}}$ bimatoprostu 0,0634 ng•hod/ml, což je signifikantně více než 0,0218 ng•hod/ml u mladých zdravých dospělých osob. Nicméně toto zjištění není klinicky relevantní, protože systémová expozice starších i mladších osob byla při očním podávání velmi nízká. Během používání nedocházelo ke kumulaci bimatoprostu v krvi a bezpečnostní profil pro starší i mladé pacienty je podobný.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Oční podávání bimatoprostu opicím v koncentraci $\geq 0,3$ mg/ml denně po dobu jednoho roku způsobilo zvýšení pigmentace duhovky a reverzibilní na dávce závislý periokulární efekt charakterizovaný prominující horní a/nebo dolní rýhou a rozšířením palpebrální štěrbin. Zdá se, že zvýšení pigmentace duhovky je způsobeno zvýšenou stimulací produkce melaninu v melanocytech, a ne zvýšením počtu melanocytů. Žádné funkční ani mikroskopické změny ve vztahu k periokulárnímu efektu nebyly pozorovány, mechanismus vlivu na periokulární změny není znám.

Bimatoprost nebyl v sérii *in vitro* a *in vivo* studií mutagenní nebo karcinogenní.

Bimatoprost nenarušoval u potkanů až do dávky 0,6 mg/kg/den (nejméně 103násobná předpokládaná humánní expozice) fertilitu. V embryofetální vývojové studii byly u myši a potkanů pozorovány aborty, ale nebyly pozorovány žádné vývojové účinky při dávkách, které byly nejméně 860krát, resp. 1700krát vyšší než dávka u člověka při podání bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml. Tyto dávky vedly k systémové expozici podávání nejméně 33, resp. 97krát vyšší než je zamýšlená u člověka při podání bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml. V peri/postnatálních studiích u potkanů způsobila mateřská toxicita zkrácení doby březosti, úmrtí plodu a snížení tělesné hmotnosti mláďat $\geq 0,3$ mg/kg/den (nejméně 41krát vyšší než předpokládaná expozice bimatoprostem o koncentraci 0,3 mg/ml u člověka). Neurobehaviorální funkce potomků nebyly ovlivněny.

Oční absorpce

Ve farmakokinetických studiích provedených na zvířatech bylo maximálních koncentrací kyseliny bimatoprostové (hlavní aktivní metabolit) dosaženo 1 hodinu po aplikaci přípravku Elymbus a očních kapek obsahujících bimatoprost o koncentraci 0,1 mg/ml v komorové tekutině v řasnatém tělísku duhovky.

Na základě kumulativního obsahu bimatoprostu a volné kyseliny bimatoprostové:

- představovala C_{max} přípravku Elymbus 3,3 a 4násobek C_{max} po podání bimatoprostu o koncentraci 0,1 mg/ml ve formě očních kapek, roztoku v komorové tekutině a řasnatém tělísku duhovky; resp. 0,74 a 0,78násobek C_{max} po podání bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml ve formě očních kapek, roztoku v komorové tekutině a řasnatém tělísku duhovky
- představovala $AUC_{0,5-12\text{h}}$ přípravku Elymbus 2,7 a 3,6násobek hodnoty $AUC_{0,5-12\text{h}}$

bimatoprostu o koncentraci 0,1 mg/ml ve formě očních kapek, roztoku (s obsahem konzervačních látek) v komorové tekutině a v řasnatém tělísku duhovky, resp. 0,7 a 0,6násobek hodnoty $AUC_{0,5-12h}$ bimatoprostu o koncentraci 0,3 mg/ml oční kapky, roztok (s obsahem konzervačních látek) v komorové tekutině a v řasnatém tělísku duhovky.

Oční toxicita

Oční podávání přípravku bimatoprostu zvířatům jednou denně po dobu 28 dnů neprokázalo žádný lokální ani systémový toxický účinek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sorbitol
Karbomer
Trihydrát natrium-acetátu
Makrogol
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po otevření sáčku: spotřebujte jednodávkové obaly do 1 měsíce.

Po otevření jednodávkového obalu: spotřebujte ihned a jednodávkový obal po použití zlikvidujte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Uchovávejte jednodávkové obaly v sáčku, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Informace o uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 jednodávkových obalů (LDPE) obsahujících 0,3 g očního gelu zabalených v sáčku (PE/Al/PE/PET).

Velikosti balení: 10 (1x10), 30 (3x10) nebo 90 (9x10) jednodávkových obalů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál má být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Laboratoires THEA
12 rue Louis Blériot
63100 Clermont-Ferrand
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

64/081/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

27. 6. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 6. 2023