

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Elymbus 0,1 mg/g gel oftalmic în recipient unidoză

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 g de gel oftalmic conține 0,1 mg bimatoprost.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1..

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

gel oftalmic

Gel opalescent, incolor.

pH:6,9 – 7,9.

Osmolalitate: 250 – 350 mosmol/kg.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Reducerea presiunii intraoculare crescute în glaucomul cronic cu unghi deschis și a hipertensiunii oculare la adulți (ca monoterapie sau ca terapie adăugată la betablocante).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza recomandată este de o picătură în ochiul afectat (ochii afectați) o dată pe zi, administrată seara. Nu trebuie utilizată mai mult de o doză pe zi, deoarece o administrare mai frecventă poate diminua efectul de reducere a presiunii intraoculare.

##### *Grupe speciale de pacienți*

##### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Bimatoprost nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă și, prin urmare, trebuie să fie utilizat cu precauție la acești pacienți. La pacienții cu antecedente de boală hepatică ușoară sau valori anormale ale concentrațiilor serice ale ALT (alanin aminotransferază), AST (aspartat aminotransferază) și/sau bilirubină la momentul inițial, bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție (forma farmaceutică multidoză cu conservanți) nu a avut efecte adverse asupra funcției hepatice de-a lungul a 24 de luni.

##### *Pacienți cu insuficiență renală*

Elymbus nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală și, prin urmare, trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți.

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea administrării Elymbus la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

#### Mod de administrare

Administrare oftalmică.

Utilizarea bimatoprost la purtătorii de lentile de contact nu a fost studiată. Prin urmare, lentilele de contact trebuie îndepărtate înainte de instilarea gelului oftalmic și pot fi reaplicate după 15 minute.

Dacă se utilizează mai mult de un medicament oftalmic local, acestea trebuie administrate cu cel puțin 15 minute înainte de Elymbus.

Elymbus trebuie să fie instilat ultimul.

Un recipient unidoză conține suficient gel oftalmic pentru a trata ambii ochi.

Doar pentru o singură utilizare.

Acest medicament este un gel oftalmic steril, care nu conține conservanți. Gelul oftalmic dintr-un recipient unidoză individual trebuie utilizat imediat după deschidere pentru administrare în ochiul afectat (ochii afectați).

Deoarece sterilitatea nu poate fi menținută după deschiderea recipientului unidoză individual, orice conținut rămas trebuie aruncat imediat după administrare.

Pacienții trebuie instruiți

- să evite contactul dintre vârful picurătorului și ochi sau pleoape,
- să utilizeze gelul oftalmic imediat după prima deschidere a recipientului unidoză și să arunce recipientul unidoză după utilizare.
- să păstreze recipientele unidoză nedeschise în plic.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Ocular

Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie informați cu privire la posibilitatea apariției periorbitopatiei induse de analogi de prostaglandine (PAP) și a creșterii pigmentării irisului, deoarece acestea au fost observate în timpul tratamentului cu bimatoprost 0,1 mg/ml picături oftalmice, soluție (forma farmaceutică cu conservanți). Unele dintre aceste modificări pot fi permanente și pot duce la afectarea câmpului vizual și la diferențe de aspect între ochi, atunci când este tratat un singur ochi (vezi pct. 4.8).

Edemul macular cistoid a fost raportat mai puțin frecvent ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ) în urma tratamentului cu bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție (forma farmaceutică cu conservanți).

Prin urmare, Elymbus trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă factori de risc cunoscuți că predispun la edem macular (de exemplu, pacienți cu afachie, pacienți cu pseudofachie cu ruptură de capsulă posterioară a cristalinului).

S-au semnalat raportări spontane rare de reactivare a infiltrărilor corneei sau ale infecțiilor oculare anterioare determinate de bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție (forma farmaceutică cu conservanți). Elymbus trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de infecții oculare virale semnificative (de exemplu, herpes simplex) sau uveită/irită.

Elymbus nu a fost studiat la pacienții cu afecțiuni oculare inflamatorii, glaucom neovascular, inflamator, cu unghi închis, glaucom congenital sau glaucom cu unghi îngust.

#### Cutanat

Există posibilitatea creșterii părului în zonele în care soluția Elymbus vine în mod repetat în contact

cu suprafața pielii (vezi pct. 4.8). Prin urmare, este important ca Elymbus să fie administrat conform instrucțiunilor și să se evite ca acesta să curgă pe obraz sau pe alte zone ale pielii.

#### Respirator

Elymbus nu a fost studiat la pacienții cu funcție respiratorie compromisă. Chiar dacă există informații limitate referitoare la pacienții cu astm bronșic sau boală pulmonară obstructivă cronică, au fost înregistrate raportări de exacerbare a astmului bronșic, dispneei și a bolii pulmonare obstructive cronice, precum și raportări de astm bronșic în timpul experienței ulterioare punerii pe piață (vezi pct. 4.8). Frecvența acestor simptome este necunoscută. Pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică, astm bronșic sau cu funcție respiratorie compromisă în urma altor afecțiuni trebuie să fie tratați cu atenție.

#### Cardiovascular

Elymbus nu a fost studiat la pacienții cu bloc cardiac cu severitate mai mare de gradul unu sau cu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată. A fost înregistrat un număr limitat de raportări spontane de bradicardie sau hipotensiune arterială la utilizarea bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție (forma farmaceutică multidoză cu conservanți) (vezi pct.4.8). Elymbus trebuie utilizat cu precauție la pacienții predispuși la un ritm cardiac lent sau tensiune arterială mică.

#### Alte informații

În studiile efectuate cu bimatoprost 0,3 mg/ml la pacienții cu glaucom sau hipertensiune oculară, s-a demonstrat că expunerea mai frecventă a ochiului la mai mult de o doză de bimatoprost pe zi poate scădea efectul de reducere a presiunii intraoculare. (vezi pct. 4.5) Pacienții care utilizează Elymbus concomitent cu alți analogi de prostaglandine trebuie să fie monitorizați pentru modificări ale presiunii intraoculare.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

La om nu se anticipează interacțiuni, deoarece în urma administrării oftalmice a bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție (forma farmaceutică multidoză cu conservanți), concentrațiile sistemice de bimatoprost sunt extrem de mici (mai mici de 0,2 ng/ml).

Bimatoprost este biotransformat de diferite enzime prin multiple căi de metabolizare (vezi pct. 5.2), și nu s-au observat efecte asupra enzimelor hepatice implicate în metabolizarea medicamentelor în cadrul studiilor preclinice.

În cadrul studiilor clinice, bimatoprost 0,3 mg/ml (forma farmaceutică multidoză cu conservanți) a fost utilizat concomitent cu diferite medicamente beta-blocante oftalmice, fără dovezi ale unor interacțiuni.

Utilizarea concomitentă de Elymbus cu alte medicamente antiglaucomatoase, în afara beta blocantelor topice nu a fost evaluată în timpul tratamentului adăugat pentru indicația de glaucom.

Există un potențial de scădere a efectului de reducere a presiunii intraoculare al analogilor de prostaglandine (de exemplu, Elymbus) la pacienții cu glaucom sau hipertensiune oculară, atunci când sunt utilizați concomitent cu alți analogi de prostaglandine (vezi pct. 4.4).

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea bimatoprost la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari, maternotoxice (vezi pct. 5.3). Elymbus nu trebuie administrat în timpul sarcinii dacă nu este absolut necesar.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă bimatoprost este excretat în laptele uman. Studiile efectuate la animale au indicat excreția bimatoprost în laptele matern. Decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe tratamentul cu Elymbus trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

### Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectele bimatoprost asupra fertilității la om.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Elymbus are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Similar oricărui tratament ocular, dacă după instilare apare o încețoșare tranzitorie a vederii, pacientul trebuie să aștepte până când vederea redevine clară, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

## **4.8 Reacții adverse**

Într-un studiu clinic de fază III cu durata de 3 luni, care a comparat eficacitatea și siguranța Elymbus fără conservanți față de produsul de referință bimatoprost 0,1 mg/ml picături oftalmice, soluție, cu conservanți, 236 de pacienți au fost expuși la Elymbus. Cele mai frecvente reacții adverse raportate în urma administrării Elymbus au fost hiperemia conjunctivală (6,8%), iritația ochilor (5,1%), senzația de corp străin în ochi (2,5%), xeroftalmia (2,5%) și vederea încețoșată tranzitorie (2,1%). Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse identificate în urma administrării Elymbus în studiul de fază III  
Majoritatea au fost oculare, ușoare și niciuna nu a fost gravă:

Reacțiile adverse asociate cu Elymbus sunt enumerate în funcție de clasă, sisteme, organe și frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite ca :foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1**

| <b>Aparate, sisteme și organe</b> | <b>Frecvență</b>         | <b>Reacție adversă</b>   |
|-----------------------------------|--------------------------|--|
| Tulburări oculare                 | frecvente                | hiperemie conjunctivală, dureri oculare, iritații oculare, conjunctivită neinfecțioasă, senzație de corp străin în ochi, xeroftalmie, prurit ocular, vedere încețoșată tranzitorie*                    |
|                                   | cu frecvență necunoscută | keratită punctiformă, parestezii oculare, blefarită, madaroză, creștere a genelor, fotofobie, lăcrimare crescută, închidere a culorii genelor, pigmentare blefarală, edem palpebral, eczeme palpebrale |
| Tulburări ale sistemului nervos   | cu frecvență necunoscută | amețeli  |

\* vedere încețoșată tranzitorie după administrarea oculară a gelului oftalmic (vezi pct. 4.7).

Într-un studiu clinic de fază III cu durata de 12 luni, aproximativ 38% dintre pacienții tratați cu bimatoprost 0,1 mg/ml picături oftalmice, soluție (forma farmaceutică cu conservanți) au prezentat reacții adverse. Reacția adversă raportată cel mai frecvent a fost hiperemia conjunctivală (în general minimă până la ușoară și de tip non-inflamator) apărută la 29% dintre pacienți. În studiul cu durata de 12 luni aproximativ 4% dintre pacienți au întrerupt terapia din cauza oricărui eveniment advers.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul studiilor clinice cu bimatoprost 0,1 mg/ml picături oftalmice, soluție (forma farmaceutică cu conservanți) sau în perioada de după punerea pe piață. Cele mai multe au fost oculare, ușoare și nici unul nu a fost grav.

**Tabelul 2**

| <b>Aparate, sisteme și organe</b>                               | <b>Frecvență</b>         | <b>Reacție adversă</b>  |
|---|--------------------------|---|
| <i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>                        | cu frecvență necunoscută | reacție de hipersensibilitate, inclusiv semne și simptome de alergii oculare și dermatită alergică  |
| <i>Tulburări ale sistemului nervos</i>                          | mai puțin frecvente      | cefalee   |
|   | cu frecvență necunoscută | amețeală  |
| <i>Tulburări oculare</i>  | Foarte frecvente         | hiperemie conjunctivală, periorbitopatie indusă de analogi de prostaglandină  |
|   | frecvente                | keratită punctiformă, iritație oculară, prurit ocular, creștere a genelor, dureri oculare, eritem palpebral, prurit palpebral                                   |
|   | mai puțin frecvente      | astenopie, vedere încețoșată, tulburări conjunctivale, edem conjunctival, hiperpigmentare a irisului, madaroză, edem palpebral                                  |
|   | cu frecvență necunoscută | pigmentare blefală, edem macular, xeroftalmie, secreții oculare, edem ocular, senzație de corp străin în ochi, lăcrimare crescută, disconfort ocular, fotofobie |
| <i>Tulburări vasculare</i>                                      | cu frecvență necunoscută | hipertensiune arterială   |
| <i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>         | cu frecvență necunoscută | Astm bronșic, exacerbare a astmului bronșic, exacerbare a BPOC și dispnee   |
| <i>Tulburări gastro-intestinale</i>                             | mai puțin frecvente      | greață  |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>           | frecvente                | hiperpigmentare a pielii, hipertricoză  |
|   | mai puțin frecvente      | xerodermie, cruste la nivelul pleoapelor, prurit  |
|   | cu frecvență necunoscută | modificare a culorii pielii (periocular)  |
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> | frecvente                | iritație la locul de instilare  |

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Periorbitopatie indusă de analogii de prostaglandine (PAP)

Analogii de prostaglandine, inclusiv ELYMBUS, pot induce modificări lipodistrofice periorbitale, care pot duce la adâncirea șanțului palpebral, ptoză, enoftalmie, retracție palpebrală, involuție a

dermatocalaziei și expunere a sclerei în partea inferioară a ochiului. De obicei, modificările sunt ușoare, pot apărea cel mai devreme la o lună după inițierea tratamentului cu ELYMBUS și pot cauza afectarea câmpului vizual, chiar și în absența recunoașterii acestora de către pacient. PAP este, de asemenea, asociată cu hiperpigmentare sau modificare a culorii pielii în zona perioculară și cu hipertricoză. S-a observat că toate modificările sunt parțial sau complet reversibile la întreruperea tratamentului sau la trecerea la tratamente alternative.

#### Hiperpigmentarea irisului

Este posibil ca pigmentarea accentuată a irisului să fie permanentă. Modificarea pigmentării este cauzată mai degrabă de conținutul crescut de melanină din melanocite decât de creșterea numărului de melanocite. Efectele pe termen lung ale pigmentării accentuate a irisului nu sunt cunoscute. Modificările de culoare ale irisului observate în cazul administrării oftalmice a bimatoprost pot să nu fie vizibile timp de mai multe luni sau ani. În mod caracteristic, pigmentația brună din jurul pupilei se extinde concentric spre periferia irisului și întregul iris sau o parte a acestuia poate deveni brun mai închis. Nici nevi și nici pistruii irisului nu par să fie afectați de tratament. După 12 luni, incidența hiperpigmentării irisului în cazul administrării de bimatoprost 0,1 mg/ml picături oftalmice, soluție a fost de 0,5%. După 12 luni, incidența în cazul administrării de bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție, a fost de 1,5% (vezi pct. 4.8 Tabelul 3) și nu a crescut după 3 ani de tratament

În cadrul studiilor clinice, peste 1800 de pacienți au fost tratați cu bimatoprost 0,3 mg/ml (forma farmaceutică multidoză cu conservanți). Conform datelor colectate din studiile clinice de fază III, efectuate cu bimatoprost 0,3 mg/ml (forma farmaceutică multidoză cu conservanți) administrat în monoterapie și ca terapie adăugată, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost:

- creștere a genelor, cu o frecvență de până la 45% dintre pacienți în primul an, incidența noilor raportări scăzând la 7% după 2 ani și la 2% după 3 ani
- hiperemie conjunctivală (în general minimă până la ușoară și considerată a fi de tip non-inflamator) cu o frecvență de până la 44% dintre pacienți în primul an, incidența noilor raportări scăzând la 13% după 2 ani și la 12% după 3 ani
- prurit ocular cu o frecvență de până la 14% dintre pacienți în primul an, incidența noilor raportări scăzând la 3% după 2 ani și la 0% după 3 ani.

Mai puțin de 9% dintre pacienți au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers în primul an, incidența întreruperilor la alți pacienți situându-se la 3% atât după 2, cât și după 3 ani.

Reacțiile adverse suplimentare înregistrate cu ELYMBUS 0,3 mg/ml sunt prezentate în tabelul 3. Acesta include și reacțiile adverse apărute la ambele forme farmaceutice, însă cu o frecvență diferită. Majoritatea au fost oculare, ușoare spre moderate, și nici una nu a fost gravă: în cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabel 3**

| <b>Aparate, sisteme și organe</b>      | <b>Frecvență</b>    | <b>Reacție adversă</b>  |
|--|---------------------|---|
| <i>Tulburări ale sistemului nervos</i> | frecvente           | cefalee   |
|  | mai puțin frecvente | amețeli   |
| <i>Tulburări oculare</i>               | foarte frecvente    | prurit ocular, creștere a genelor   |
|  | frecvente           | eroziune a corneei, senzație de arsură la nivel ocular, conjunctivită alergică, blefarită, scădere a acuității vizuale, astenopatie, edem conjunctival, senzație de corp străin, xeroftalmie, durere oculară, fotofobie, lăcrimare, secreții oculare, tulburări de vedere/vedere încetșoșată, |

|   |                     |  |
|---|---------------------|--|
|   |                     | pigmentare crescută a irisului, închidere la culoare a genelor   |
|   | mai puțin frecvente | hemoragie retinală, uveită, edem macular cistoid, irită, blefarospasm, retracție a genelor, eritem periorbital |
| <i>Tulburări vasculare</i>                                      | frecvente           | hipertensiune arterială  |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>           | mai puțin frecvente | hirsutism  |
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> | mai puțin frecvente | astenie  |
| <i>Investigații diagnostice</i>                                 | frecvente           | valori anormale ale investigațiilor funcției hepatice  |

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro), website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

Nu sunt disponibile informații privind supradozajul la om; este improbabil să se producă supradozajul ca urmare a administrării oftalmice.

În caz de supradozaj, tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Dacă bimatoprost picături oftalmice soluție este ingerat accidental, următoarele informații pot fi utile: în studiile cu durata de două săptămâni efectuate la șobolan și șoarece, cu administrare orală în doze de până la 100 mg/kg și zi nu s-a produs niciun fel de toxicitate. Această doză este de cel puțin 1100 de ori mai mare decât doza ingerată accidental a întregului conținut al unui ambalaj de Elymbus (30 x 0,3 g recipiente unidoză; 9 g), pentru un copil cu greutatea de 10 kg.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: preparate oftalmologice, analogi de prostaglandine, codul ATC: S01EE03

#### Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune prin care bimatoprost reduce presiunea intraoculară la om constă în creșterea filtrării umorii apoase prin rețeaua trabeculară și creșterea filtrării uveosclerale. Reducerea presiunii intraoculare începe la aproximativ 4 ore de la prima administrare și efectul maxim este atins în aproximativ 8 - 12 ore. Durata efectului este menținută timp de cel puțin 24 de ore.

Bimatoprost este un agent hipotensiv ocular puternic. Este o prostamidă sintetică, înrudită structural cu prostaglandina F22α (PGF22α), care nu acționează prin intermediul niciunui receptor cunoscut al prostaglandinei. Bimatoprost imită selectiv efectele substanțelor biosintetizate nou descoperite, numite prostamide. Cu toate acestea, receptorul prostamidei nu a fost încă identificat structural.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu clinic randomizat, orb, multicentric, cu durata de 3 luni, de fază III, a comparat eficacitatea și siguranța Elymbus fără conservanți cu produsul de referință bimatoprost 0,1 mg/ml picături oftalmice, soluție, cu conservanți în reducerea PIO la 485 de pacienți cu glaucom sau hipertensiune oculară.

Pacienții au participat la două vizite post-randomizare (Săptămâna 6 și Săptămâna 12) în timpul studiului. Vârsta medie a participanților la studiu a fost de 63,4 ani (interval între 30 și 91 de ani). Studiul a fost conceput pentru a arăta non-inferioritatea Elymbus față de produsul de referință bimatoprost 0,1 mg/ml, ambele administrate în doză unică, o dată pe zi, seara. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost modificarea medie a PIO față de valoarea inițială la 3 momente (08:00, 10:00 și 16:00) în săptămâna 12. Marja de non-inferioritate aplicată a fost o diferență în PIO medie  $\leq 1,5$  mmHg pentru toate momentele. Elymbus a demonstrat reduceri semnificative din punct de vedere clinic ale PIO la toate momentele și nu a fost inferior față de produsul de referință bimatoprost 0,1 mg/ml (Tabelul 1).

Tabelul 1. PIO medie (mmHg) prezentată în funcție de vizită și momentul de evaluare și diferența medie ajustată (Elymbus-bimatoprost 0,1 mg/ml produs de referință) pentru ochiul mai afectat (set mITT)

| Vizite de studiu și momente de evaluare |       | Elymbus |            | Bimatoprost 0,1 mg/ml (produs de referință) |            | Diferența mmHg±SE (ÎI95% ) Elymbus– Bimatoprost 0,1 mg/ml (produs de referință) |
|---|-------|---------|------------|---|------------|---|
|   |       | N       | mmHg±DS    | N   | mmHg±DS    |   |
| Moment inițial (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 |   |
| Săptămâna 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)  |

ÎI = interval de încredere; N= numărul de pacienți cu date evaluabile; mITT=intenție modificată de tratament; DS = deviația standard; ES = eroare standard

Pe parcursul studiului cu durata de 3 luni, nu au fost identificate reacții adverse la Elymbus, în afară de cele deja documentate pentru produsul de referință bimatoprost 0,1 mg/ml. Hiperemia (conjunctivală și oculară) a fost cel mai frecvent raportat eveniment advers legat de tratament în oricare dintre grupurile de tratament și a fost mai puțin frecventă la Elymbus (6,8% dintre pacienți), comparativ cu produsul de referință bimatoprost 0,1 mg/ml (11,2%). Agravarea hiperemiei conjunctivale a fost, de asemenea, mai puțin frecventă în grupul de tratament cu Elymbus, comparativ cu bimatoprost 0,1 mg/ml în săptămâna 6 (20,1% față de 29,3%, respectiv) și săptămâna 12 (18,3% față de 30,4%, respectiv). Comparativ cu produsul de referință, Elymbus a fost asociat cu mai puține simptome oculare subiective pe parcursul zilei la momentul de evaluare din săptămâna 12 (iritație/arsură: 12,3% comparativ cu 19,5% și xeroftalmie: 16,4% comparativ cu 25,6%), precum și cu mai puține simptome subiective la instilare (iritație/arsură: 12,8% comparativ cu 21,2%, mâncărime: 5,4% comparativ cu 10,4% și xeroftalmie: 7,3% comparativ cu 14,3%).

Este disponibilă experiență limitată la utilizarea Elymbus la pacienții cu glaucom cu unghi deschis, cu glaucom pseudoexfoliativ și pigmentar și cu glaucom cronic cu unghi închis cu iridotomie patentată.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Elymbus la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și mai puțin de 18 ani nu au fost stabilite.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice



Nu au fost efectuate studii farmacocinetice la om cu Elymbus, ci cu bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice, soluție (forma farmaceutică cu conservanți).

#### Absorbție

Bimatoprost penetrează corneea și sclera umană foarte bine *in vitro*. În urma administrării oftalmice la adulți, expunerea sistemică la bimatoprost este foarte mică, fără acumulare în timp. Ca urmare a administrării oftalmice o dată pe zi a unei picături de bimatoprost 0,3 mg/ml, în ambii ochi, timp de două săptămâni, concentrațiile sanguine au atins maximum în interval de 10 minute după administrarea dozei și au scăzut sub limita inferioară de detectare (0,025 ng/ml) în decurs de 1,5 ore de la administrarea dozei. Valorile medii ale  $C_{max}$  și  $ASC_{0-24 \text{ ore}}$  au fost similare în zilele 7 și 14, având valori de aproximativ 0,08 ng/ml și, respectiv 0,09 ng x oră/ml, indicând atingerea unei concentrații constante de bimatoprost în decursul primei săptămâni de administrare oftalmică.

#### Distribuție

Bimatoprost este distribuit moderat în țesuturile organismului și volumul de distribuție sistemic la om la starea de echilibru a fost de 0,67 l/kg. În sângele uman, bimatoprost se regăsește, în principal, în plasmă. Bimatoprost se leagă de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 88%.

#### Metabolizare

Bimatoprost este principala formă circulantă sanguină, odată ce ajunge în circulația sistemică ca urmare a administrării oftalmice. Apoi, bimatoprost este supus oxidării, N-dietilării și glucuronoconjugării, pentru a forma o varietate diversă de metaboliți.

#### Eliminare

Bimatoprost este eliminat în principal prin excreție renală, până la 67% din doza administrată intravenos voluntarilor adulți sănătoși a fost excretată în urină, 25% din doză a fost excretată prin materiile fecale. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, determinat în urma administrării intravenoase, a fost de aproximativ 45 de minute; clearance-ul sanguin total fiind de 1,5 l/oră și kg.

#### Caracteristici la pacienții vârstnici

În urma administrării de două ori pe zi a bimatoprost 0,3 mg/ml, la subiecții vârstnici valoarea medie a  $ASC_{0-24 \text{ ore}}$  de 0,0634 ng x oră/ml (cu vârsta de 65 de ani sau peste) a fost semnificativ mai mare față de valoarea de 0,0218 ng x oră/ml la adulții tineri sănătoși. Cu toate acestea, această concluzie nu este relevantă din punct de vedere clinic, deoarece expunerea sistemică, atât pentru vârstnici, cât și pentru subiecții tineri a rămas extrem de mică ca urmare a administrării oftalmice. Nu s-a produs în timp nicio acumulare de bimatoprost în sânge și profilul de siguranță a fost similar la vârstnici și la pacienții tineri.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică.

Maimuțele cărora li s-au administrat oftalmic doze de bimatoprost  $\geq 0,3$  mg/ml zilnic, timp de 1 an au prezentat o accentuare a pigmentării irisului și efecte perioculare reversibile asociate dozei, caracterizate printr-un șanț palpebral superior și/sau inferior adâncit și o lărgire a fantei palpebrale. Pigmentarea accentuată a irisului pare să fie determinată de stimularea crescută a producerii de melanină în melanocite și nu de o creștere a numărului de melanocite. Nu s-au observat modificări funcționale sau microscopice asociate efectelor perioculare, iar mecanismul de acțiune pentru modificările perioculare nu este cunoscut.

Bimatoprost nu s-a dovedit a fi mutagen sau carcinogen într-o serie de studii *in vitro* și *in vivo*.

Bimatoprost nu a afectat fertilitatea la șobolani la doze de până 0,6 mg/kg și zi (de cel puțin 103-ori mai mari decât expunerea anticipată la bimatoprost 0,3 mg/ml la om). În studiile privind dezvoltarea embrionară/fetală, s-au observat avorturi, dar nu și efecte asupra dezvoltării la șoareci și șobolani, la doze

care au fost de minim 860-de ori sau, respectiv, de 1700-ori mai mari decât doza la om în cazul administrării de bimatoprost 0,3 mg/ml. Aceste doze au determinat expuneri sistemice de minim 33- sau, respectiv, 97-de ori mai mari decât expunerea anticipată la bimatoprost 0,3 mg/ml la om.

În studiile peri/postnatale efectuate la șobolani, toxicitatea maternă a determinat o reducere a duratei de gestație, deces fetal și greutate scăzută a puilor la doze  $\geq 0,3$  mg/kg și zi (expunere de minim 41-de ori mai mare decât expunerea anticipată la bimatoprost 0,3 mg/ml la om). Funcțiile neurocomportamentale ale puilor nu au fost afectate.

#### *Absorbția oculară*

În studiile de farmacocinetică efectuate la animale, concentrațiile maxime ale formei acide de bimatoprost (metabolitul activ principal) au fost atinse la 1 oră după aplicarea Elymbus și bimatoprost 0,1 mg/ml picături oftalmice, atât în umoarea apoasă, cât și în corpul ciliar al irisului.

Pe baza conținutului cumulat al formei acide de bimatoprost liber și bimatoprost:

- Comparativ cu bimatoprost 0,1 mg/ml picături oftalmice,  $C_{max}$  Elymbus a fost de 3,3 și de 4 ori mai mare în umoarea apoasă și, respectiv, corpul ciliar al irisului, iar comparativ cu bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice  $C_{max}$  Elymbus a fost de 0,74 și 0,78 ori mai mare în umoarea apoasă și, respectiv, corpul ciliar al irisului
- Comparativ cu bimatoprost 0,1 mg/ml picături oftalmice (forma farmaceutică cu conservanți),  $ASC_{0-24 \text{ ore}}$  Elymbus a fost de 2,7 și de 3,6 ori mai mare în umoarea apoasă și, respectiv, corpul ciliar al irisului, iar comparativ cu bimatoprost 0,3 mg/ml picături oftalmice (forma farmaceutică cu conservanți)  $ASC_{0-24 \text{ ore}}$  Elymbus a fost de 0,7 și 0,6 ori mai mare în umoarea apoasă și, respectiv, corpul ciliar al irisului

#### *Toxicitate oculară*

Administrarea oftalmică de Elymbus la animale o dată pe zi timp de 28 de zile nu a demonstrat niciun efect toxic local sau sistemic.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Sorbitol  
Carbomer  
Acetat de sodiu trihidrat  
Macrogol  
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

După deschiderea plicului: a se utiliza recipientul unidoză în decurs de 1 lună.

După deschiderea recipientului unidoză: a se utiliza imediat și a se arunca recipientul unidoză după utilizare.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

A se păstra recipientul unidoză în plic, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condiții de păstrare după prima deschidere a recipientului, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

10 recipiente unidoză (PEJD) care conțin 0,3 g de gel oftalmic ambalate în plicuri (polietilenă/aluminiu/polietilenă/PET).

Mărimi de ambalaj: 10 (1x10), 30 (3x10) sau 90 (9x10) recipiente unidoză.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Laboratoires THEA  
12 rue Louis Blériot  
63100 Clermont-Ferrand  
Franța

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15105/2023/01-03

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizare – August 2023

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2023