

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Elymbus 0,1 mg/g silmägeeli, kerta-annospakkaus

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma silmägeeliä sisältää 0,1 mg bimatoprostia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmägeeli.

Väritön opalisoiva geeli.

pH: 6,9–7,9.

Osmolaliteetti: 250–350 mosmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohonneen silmänpaineen alentaminen kroonista avokulmaglaukoomaa ja kohonnutta silmänpainetta sairastavilla aikuispotilailla (ainoana lääkehoitona tai beetasalpaajien lisänä).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelut annos on yksi tippa sairaaseen silmään kerran päivässä, iltaisin annosteltuna. Valmistetta saa annostella enintään kerran päivässä, sillä sitä tiheämpi annostelu saattaa heikentää sen silmänpainetta alentavaa vaikutusta.

Erityisryhmät

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Elymbus-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on keskivaikkea tai vaikea maksan vajaatoiminta, ja sen vuoksi on noudatettava varovaisuutta, jos sitä käytetään näillä potilailla. Bimatoprostiliuoksesta 0,3 mg/ml valmistetuilla silmätipoilla (säilytysainetta sisältävä valmiste) ei ollut haitallista vaikutusta maksan toimintaan 24 kuukauden aikana potilailla, joilla oli anamneesissa lievä maksasairaus tai joiden lähtötilanteen alaniniaminotransferaasi- (ALAT), aspartaattiaminotransferaasi- (ASAT) ja/tai bilirubiiniarvo oli poikkeava.

Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt

Elymbus-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, ja sen vuoksi on noudatettava varovaisuutta, jos sitä käytetään näillä potilailla.

Pediatriset potilaat

Elymbus-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Antotapa

Silmän pinnalle.

Bimatoprostin käyttöä ei ole tutkittu piilolinssien käyttäjillä. Sen vuoksi piilolinssit tulee poistaa ennen silmägeelin annostelua silmään. Piilolinssit saa laittaa takaisin 15 minuutin kuluttua.

Mikäli käytetään useampaa kuin yhtä paikallisesti silmään annosteltavaa lääkevalmistetta, ne tulee antaa vähintään 15 minuuttia ennen Elymbus-valmisteen antamista. Elymbus tulee annostella viimeisenä.

Yksi kerta-annospakkaus sisältää riittävästi silmägeeliä molempien silmien hoitamiseen.

Vain kertakäyttöön.

Lääkevalmiste on steriili silmägeeli, joka ei sisällä säilytysainetta. Yhden kerta-annospakkauksen sisältämä silmägeeli tulee käyttää välittömästi avaamisen jälkeen ja annostella sairaisiin silmiin. Koska kerta-annospakkauksen sisältö ei säily steriilinä pakkauksen avaamisen jälkeen, käyttämättä jäänyt osuus on hävitettävä välittömästi annostelun jälkeen.

Potilaita tulee neuvoa

- välttämään koskettamista silmätippapullon kärjellä silmää tai silmäluomia
- käyttämään silmägeeli välittömästi kerta-annospakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeen ja hävittämään kerta-annospakkaus käytön jälkeen
- säilyttämään avaamattomia kerta-annospakkauksia annospussissa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Silmät

Ennen hoidon aloittamista potilaalle on kerrottava mahdollisesta prostaglandiini-analogien aiheuttamasta periorbitopatiasta (PAP) sekä värikalvon pigmentaation lisääntymisestä, koska näitä on havaittu 0,1 g/ml:n bimatoprosti-silmätippaliuoksesta valmistettujen silmätippojen (säilytysainetta sisältävä valmiste) käytön yhteydessä. Jotkin näistä muutoksista saattavat olla pysyviä ja johtaa näkökentän kaventumiseen ja silmien ulkomuodon erilaisuuteen, jos vain toista silmää on hoidettu (ks. kohta 4.8).

Kystoidia makulaedeemaa on raportoitu melko harvoin ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) 0,3 mg/ml:n bimatoprosti-silmätippaliuoksesta valmistettujen silmätippojen (säilytysainetta sisältävä valmiste) käytön yhteydessä. Siksi Elymbus-valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on makulaedeeman tunnettuja riskitekijöitä (esim. afakiapotilaat ja pseudofakiapotilaat, joilla on mykiönkotelon takaosan repeämä).

0,3 mg/ml:n bimatoprosti-silmätippaliuokseen (säilytysainetta sisältävä valmiste) liittyen on harvoin raportoitu spontaanisti aiempien sarveiskalvon infiltraattien uudelleenaktivoitumisesta tai silmäinfektioista. Elymbus-valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on aiemmin ollut merkittäviä silmän virusinfektioita (esim. herpes simplex) tai silmän keskikalvon tulehdus tai värikalvotulehdus.

Elymbus-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on tulehduksellisia silmänsairauksia, uudissuonimuodostuksen tai tulehduksen aiheuttama glaukooma, sulkukulmaglaukooma, synnyttynäinen glaukooma tai ahdaskulmaglaukooma.

Iho

Karvankasvua voi esiintyä alueilla, joissa Elymbus-valmistetta joutuu toistuvasti kosketuksiin ihon kanssa (ks. kohta 4.8). Siksi on tärkeä käyttää Elymbus-valmistetta ohjeiden mukaan ja välttää sen valumista poskelle tai muille ihoalueille.

Hengitys

Elymbus-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joiden hengityselinten toiminta on heikentynyt. Potilaista, joilla on anamneesissa astma tai keuhkohtaumatauti, on saatavana vain vähän tietoa, mutta valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu astman, hengenahdistuksen ja keuhkohtaumataudin pahenemista ja myös astman puhkeamista (katso kohta 4.8). Näiden oireiden esiintyvyys on tuntematon. Varovaisuutta on noudatettava, jos tätä hoitoa annetaan

keuhkohtaumatautia tai astmaa sairastaville potilaille tai potilaille, joiden hengityselinten toiminta on heikentynyt jostakin muusta syystä.

Sydän ja verisuonet

Elymbus-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on ensimmäistä astetta vaikeampi eteiskammiokatkos tai hoitamaton kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Bimatoprostiliuoksesta 0,3 mg/ml valmistettuihin silmätippoihin (säilytysainetta sisältävä valmiste) liittyen on spontaanisti raportoitu rajallinen määrä bradykardia- tai hypotensiotapauksia (ks. kohta 4.8). Elymbus-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on alttius matalalle sykkeelle tai matalalle verenpaineelle.

Muuta tietoa

Glaukoomaa tai kohonnutta silmänpainetta sairastavilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin 0,3 mg/ml bimatoprostia, on osoitettu, että useamman kuin yhden päivittäisen bimatoprostiannoksen antaminen silmään voi heikentää silmänpainetta alentavaa vaikutusta (ks. kohta 4.5). Elymbus-valmistetta ja samanaikaisesti jotain muuta prostaglandiiniainalogia käyttäviä potilaita on seurattava silmänpaineen muutosten varalta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa ihmisellä, sillä bimatoprostin systeeminen pitoisuus on erittäin alhainen (alle 0,2 ng/ml) 0,3 mg/ml:n bimatoprosti-silmätippaliuoksen (säilytysainetta sisältävä valmiste) silmään annostelun jälkeen.

Jokin monista entsyymeistä tai metaboliareiteistä aiheuttaa bimatoprostin biotransformaation (ks. kohta 5.2), eikä prekliinisissä tutkimuksissa ole havaittu vaikutuksia maksalääkkeitä metaboloiviin entsyymeihin.

Kliinisissä tutkimuksissa 0,3 mg/ml:n bimatoprosti-silmätippaliuosta (säilytysainetta sisältävä valmiste) käytettiin samanaikaisesti useiden silmiin annosteltavien beetasalpaajien kanssa eikä yhteisvaikutuksia havaittu.

Bimatoprostin yhdistelmäkäyttöä glaukooman hoidossa ei ole arvioitu muiden glaukoomalääkkeiden kuin silmään paikallisesti annosteltavien beetasalpaajien kanssa.

Prostaglandiiniainalogien (esim. Elymbus-valmisteen) käyttö muiden prostaglandiiniainalogien kanssa voi heikentää niiden silmänpainetta alentavaa vaikutusta glaukoomaa tai kohonnutta silmänpainetta sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittäviä tietoja bimatoprostin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta emon saamilla suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Elymbus-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeellista.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö bimatoprosti ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet bimatoprostin erittyvän rintamaitoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Elymbus-hoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Bimatoprostin vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Elymbus-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Muiden silmähoitojen tavoin Elymbus voi aiheuttaa näkökyvyn tilapäistä sumentumista annostelun yhteydessä. Ennen ajamista tai koneiden käyttöä on odotettava näön selkenemistä.

4.8 Haittavaikutukset

Kolme kuukautta kestäneessä faasin III kliinisessä tutkimuksessa säilytysaineettoman Elymbus-valmisteen turvallisuutta ja tehoa verrattiin säilytysainetta sisältävään, 0,1 mg/ml bimatoprostia sisältävään silmätippaliuokseen. 236 potilaalle annettiin Elymbus-valmistetta. Useimmin raportoidut Elymbus-valmisteen haittavaikutukset olivat sidekalvon verekkyyks (6,8 %), silmien ärsytys (5,1 %), rikantunne silmässä (2,5 %), silmän kuivuus (2,5 %) ja ohimenevä näön sumentuminen (2,1 %). Taulukossa 1 on lueteltu Elymbus-valmisteen vaiheen III tutkimuksessa havaitut haittavaikutukset. Suurin osa vaikutuksista kohdistui silmään, ja ne olivat vaikeusasteeltaan lieviä. Vakavia haittavaikutuksia ei ollut.

Elymbus-valmisteeseen liittyvät haittavaikutukset on lueteltu elinluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän mukaan taulukossa 1. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1.

Elinluokka	Yleisyysluokka	Haittavaikutus
<i>Silmät</i>	Yleinen	sidekalvon verekkyyks, silmäkipu, silmän ärsytys, ei-infektiivinen sidekalvon tulehdus, rikantunne silmässä, silmän kuivuus, silmän kutina, ohimenevä näön sumentuminen*
	Melko harvinainen	pisteinen sarveiskalvotulehdus, silmän parestesia, luomitulehdus, madaroosi, silmäripsien kasvu, valonarkuus, lisääntynyt kyyneleritys, silmäripsien tummeneminen, silmäluomien pigmentaatio, silmäluomien turvotus, silmäluomien ekseema
<i>Hermosto</i>	Melko harvinainen	heitehuimaus

* ohimenevä näön sumentuminen silmägeelin silmään tiputtamisen jälkeen (ks. kohta 4.7).

Kaksitoista kuukautta kestäneessä faasin III kliinisessä tutkimuksessa noin 38 % potilaista, joita hoidettiin säilytysainetta sisältävällä, 0,1 mg/ml bimatoprostia sisältävällä silmätippaliuoksella, sai haittavaikutuksia. Useimmin raportoitu haittavaikutus oli sidekalvon hyperemia (useimmiten mitätöntä tai lievää ja tulehdusetonta), jota esiintyi 29 %:lla potilaista. Noin 4 % potilaista keskeytti hoidon haittatapahtuman takia 12 kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana.

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin säilytysainetta sisältävän, bimatoprostia 0,1 mg/ml sisältävän silmätippaliuoksen kliinisissä tutkimuksissa tai myyntiin tulon jälkeen. Suurin osa vaikutuksista kohdistui silmään, ja ne olivat vaikeusasteeltaan lieviä. Vakavia haittavaikutuksia ei ollut.

Taulukko 2.

Elinluokka	Yleisyysluokka	Haittavaikutus
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Tuntematon	Yliherkkyyksreaktio, mukaan lukien silmäallergian ja allergisen ihottuman oireet
<i>Hermosto</i>	Melko harvinainen	päänsärky
	Tuntematon	heitehuimaus
<i>Silmät</i>	Hyvin yleinen	sidekalvon verekkyyks, prostaglandiiniainalogien aiheuttama periorbitopatia

	Yleinen	pisteinen sarveiskalvotulehdus, silmän ärsytys, silmän kutina, silmäripsien kasvu, silmäkipu, silmäluomien punoitus, silmäluomien kutina
	Melko harvinainen	astenopia, sumentunut näkö, sidekalvosairaus, sidekudoksen turvotus, iiriksen hyperpigmentaatio, silmäripsikato, silmäluomen turvotus
	Tuntematon	silmäluomen pigmentaatio, makulaarinen edeema, silmien kuivuminen, rähmä, silmän turvotus, rikantunne silmässä, lisääntynyt kyynelvuoto, epämiellyttävä tunne silmässä, valoherkkyys
<i>Verisuonisto</i>	Tuntematon	kohonnut verenpaine
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Tuntematon	astma, astman paheneminen, keuhkohtaumataudin paheneminen ja hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Melko harvinainen	pahoinvointi
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Yleinen	ihon hyperpigmentaatio, runsaskarvaisuus
	Melko harvinainen	kuiva iho, silmäluomen reunan karstoittuminen, kutina
	Tuntematon	ihon värimuutokset (silmänympärysiholla)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Yleinen	ärsytys annostelupaikassa

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Prostaglandiiniainalogien aiheuttama periorbitopatia (PAP)

Prostaglandiiniainalogit, kuten Elymbus, voivat aiheuttaa periorbitaalista lipodystrofiaa, josta voi seurata silmäluomen vaon syventyminen, ptoosi, enoftalmia, silmäluomen vetäytyminen, velton ihon surkastuminen tai kovakalvon alaosan näkyminen. Muutokset ovat tyypillisesti lieviä, ja niitä voi esiintyä jo kuukauden kuluttua Elymbus-hoidon aloittamisesta. Lisäksi näkökenttä voi kaventua potilaan itse sitä havaitsematta. PAP liitetään myös silmänympärysihon hyperpigmentaatioon tai värimuutokseen ja hypertriikoosiin. Kaikkien muutosten on havaittu korjautuvan osittain tai kokonaan, kun hoito lopetetaan tai hoitoa vaihdetaan.

Värikalvon hyperpigmentaatio

Värikalvon pigmentin lisääntyminen on todennäköisesti pysyvää. Pigmenttimuutos johtuu melanosyyttien suurentuneesta melaniinipitoisuudesta enemmän kuin melanosyyttien määrän lisääntymisestä. Värikalvon pigmentin lisääntymisen pitkäaikaisvaikutuksia ei tunneta. Värikalvon värimuutokset, jotka johtuvat bimatoprostin antamisesta silmään, saattavat olla havaittavissa vasta usean kuukauden tai vuoden kuluttua. Pupillien ympärillä oleva ruskea pigmentti leviää tyypillisesti samankeskisesti kohti värikalvon reunaa, ja koko värikalvo tai osa siitä muuttuu ruskeammaksi. Hoito ei näytä vaikuttavan värikalvon luomiin eikä pisamiin. 12 kuukauden kuluttua 0,1 mg/ml:n bimatoprosti-silmätippaliuokseen liittyvän värikalvon hyperpigmentaation ilmaantuvuus oli 0,5 %. 12 kuukauden kuluttua 0,3 mg/ml:n bimatoprosti-silmätippaliuokseen liittyvä ilmaantuvuus oli 1,5 % (ks. kohta 4.8, taulukko 3), eikä se ollut kolmen vuoden hoidon jälkeen suurentunut.

Kliinisissä tutkimuksissa säilytysainetta sisältävää, 0,3 mg/ml bimatoprostia sisältävää silmätippaliuosta on saanut yli 1 800 potilasta. Kun yhdistettiin faasin III monoterapiatutkimuksesta ja

säilytysainetta sisältävän, 0,3 mg/ml bimatoprostia sisältävän silmätippaliuoksen yhdistelmäkäytöstä saadut tiedot, yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat:

- silmäripsien kasvua oli enintään 45 %:lla potilaista ensimmäisenä hoitovuotena, ja raportoitu ilmaantuvuus vähentyi 7 %:iin kahdessa vuodessa ja 2 %:iin kolmessa vuodessa
- sidekalvon verekkyyttä (useimmiten mitätöntä tai lievää, ja pidetty ei-tulehduksellisena) oli enintään 44 %:lla ensimmäisenä hoitovuotena, ja raportoitu ilmaantuvuus vähentyi 13 %:iin kahdessa vuodessa ja 12 %:iin kolmessa vuodessa
- silmän kutinaa oli enintään 14 %:lla ensimmäisenä hoitovuotena, ja raportoitu ilmaantuvuus vähentyi 3 %:iin kahdessa vuodessa ja 0 %:iin kolmessa vuodessa. Alle 9 % potilaista lopetti valmisteen käytön jonkin haittatapahtuman vuoksi ensimmäisenä hoitovuotena, ja vastaava luku oli 3 % sekä kahden että kolmen vuoden kuluttua.

Lisäksi 0,3 mg/ml bimatoprostia sisältävällä silmätippaliuoksella on raportoitu taulukossa 3 esitettyjä haittavaikutuksia. Taulukko sisältää myös ne haittavaikutukset, joita esiintyi molemmilla formulaatioilla mutta eri esiintyvyyssuokassa. Suurin osa vaikutuksista kohdistui silmään, ja ne olivat vaikeusasteeltaan joko lieviä tai keskivaikeita. Vakavia haittavaikutuksia ei ollut. Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyssuokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3.

Elinluokka	Yleisyysluokka	Haittavaikutus
<i>Hermosto</i>	Yleinen	päänsärky
	Melko harvinainen	heitehuimaus
<i>Silmät</i>	Hyvin yleinen	silmän kutina, silmäripsien kasvu
	Yleinen	sarveiskalvon haavauma, polttava tunne silmässä, allerginen sidekalvotulehdus, silmäluomien tulehdus, näöntarkkuuden heikkeneminen, astenopia, sidekalvon turvotus, rikantunne, silmän kuivuus, silmäkipu, valonarkuus, runsas kyyneleritys, silmän rähmäisyys, näköhäiriöt / sumentunut näkö, värikalvon pigmentaation lisääntyminen, silmäripsien tummuminen
	Melko harvinainen	verkkokalvon verenvuoto, uveiitti, kystoidi makulaedeema, värikalvotulehdus, luomikouristus, silmäluomen vetäytyminen, periorbitaalinen eryteema
<i>Verisuonisto</i>	Yleinen	kohonnut verenpaine
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Melko harvinainen	hirsutismi
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Melko harvinainen	astenia
<i>Tutkimukset</i>	Yleinen	maksan toimintakokeiden poikkeavat tulokset

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu, ja on epätodennäköistä, että yliannostusta tapahtuisi silmään annosteltaessa.

Yliannostuksen jälkeen hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja ylläpitävää. Jos Elymbus-valmistetta otetaan vahingossa suun kautta, seuraavista tiedoista saattaa olla hyötyä: lyhytkestoisissa tutkimuksissa rotille ja hiirille annettiin suun kautta (syötettynä) enintään 100 mg/kg/vrk eikä minkäänlaista toksisuutta ilmaantunut. Tämä annos on vähintään 1 100 kertaa suurempi kuin annos, jonka 10 kg painava lapsi saisi niellessään vahingossa yhden pakkauksen Elymbus-valmistetta (30 x 0,3 g:n kerta-annospakkausta).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmätautien lääkkeet, prostaglandiiniainalogit, ATC-koodi: S01EE03.

Vaikutusmekanismi

Bimatoprostin mekanismi, joka alentaa silmänpainetta ihmisellä, vaikuttaa lisäämällä trabekkelikudoksen kautta tapahtuvaa kammionesteen poistumista sekä lisäämällä uveoskleraalista ulosvirtausta. Silmänsisäisen paineen lasku alkaa noin 4 tunnin kuluttua ensimmäisestä annostelusta ja enimmäisvaikutus saavutetaan noin 8–12 tunnin kuluessa. Vaikutus säilyy vähintään 24 tuntia.

Bimatoprosti on voimakas silmänpainetta alentava lääke. Se on synteettinen prostamidi ja muistuttaa rakenteellisesti prostaglandiinia $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), joka ei vaikuta minkään tunnetun prostaglandiinireseptorin kautta. Bimatoprosti jäljittelee selektiivisesti biosynteettisten prostamideiksi kutsuttujen aineiden vaikutuksia. Prostamidireseptorin rakennetta ei ole kuitenkaan vielä määritetty.

Kliininen teho ja turvallisuus

Satunnaistetussa, tutkijoilta sokkoutetussa, kolme kuukautta kestäneessä faasin III kliinisessä monikeskustutkimuksessa verrattiin säilytysaineettoman Elymbus-valmisteen turvallisuutta ja tehoa säilytysainetta sisältävään, 0,1 mg/ml bimatoprostia sisältävään silmätippaliuokseen silmänpaineen alentamisessa 485 potilaalla, joilla oli glaukooma tai kohonnut silmänpaine. Potilailla oli tutkimuksen aikana kaksi satunnaistamisen jälkeistä vastaanottokäyntiä (viikolla 6 ja 12). Tutkittavien keskimääräinen ikä oli 63,4 vuotta (vaihteluväli 30–91 vuotta).

Tutkimus oli suunniteltu osoittamaan Elymbus-valmisteen non-inferioriteetti 0,1 mg/ml bimatoprostia sisältävään silmätippaliuokseen verrattuna, kun molempia annettiin kerran vuorokaudessa illalla. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli keskimääräinen muutos silmänpaineessa lähtötilanteesta kolmeen määriteltyyn kellonaikaan mennessä (8.00, 10.00 ja 16.00) viikolla 12. Non-inferioriteetin marginaali oli $\leq 1,5$ mmHg:n ero silmänpaineessa kaikkina määriteltyinä kellonaikoina. Elymbus-valmisteella osoitettiin kliinisesti merkittävä silmänpaineen lasku kaikkina ajankohtina, ja se oli vertailukelpoinen 0,1 mg/ml bimatoprostia sisältävän vertailuvalmisteen kanssa (**Taulukko 1**).

Taulukko 1. Keskimääräinen silmänpaine (mmHg) käynnin ja ajankohdan mukaan sekä vakioitu keskimääräinen erotus (Elymbus vs. 0,1 mg/ml bimatoprostia sisältävä vertailuvalmiste) sairaamassa silmässä (mITT-populaatio)

Tutkimuskäynnit ja aikapisteeet		Elymbus		Bimatoprosti 0,1 mg/ml (vertailuvalmiste)		Erotus mmHg ± SE(95 %:n lv) Elymbus vs. Bimatoprosti 0,1 mg/ml (vertailuvalmiste)
		N	mmHg ± SD	N	mmHg ± SD	
Lähtötilanne (vrk 1)	8.00	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	
Viikko 12	8.00	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)

lv = luottamusväli; N = niiden tutkittavien lukumäärä, joiden tiedot olivat arvioitavissa; mITT = muokattu ITT-populaatio (intent-to-treat); SD = standard deviation, keskihajonta; SE = standard error, keskivirhe

Kolme kuukautta kestäneessä tutkimuksessa ei tunnistettu Elymbus-valmisteeseen liittyviä haittatapahtumia lukuun ottamatta niitä, jotka on jo dokumentoitu 0,1 mg/ml bimatoprostia sisältävälle vertailuvalmisteelle. Hyperemia (sidekalvon ja silmän) oli useimmin raportoitu hoitoon liittyvä haittatapahtuma kummassakin hoitoryhmässä, ja se oli harvinaisempaa Elymbus-valmisteella (6,8 %:lla tutkittavista) kuin bimatoprostia 0,1 mg/ml sisältävällä vertailuvalmisteella (11,2 %:lla tutkittavista). Sidekalvon hyperemian paheneminen oli myös harvinaisempaa Elymbus-valmistetta saaneessa ryhmässä (20,1 %:lla tutkittavista viikolla 6 ja 18,3 %:lla viikolla 12) kuin bimatoprostia 0,1 mg/ml sisältävää vertailuvalmistetta saaneessa ryhmässä (29,3 %:lla tutkittavista viikolla 6 ja 30,4 %:lla viikolla 12). Vertailuvalmisteeseen verrattuna Elymbus-valmisteeseen liittyi vähemmän subjektiivisia silmiin kohdistuvia oireita päivän mittaan viikkoon 12 mennessä (ärsytys/polttelu: 12,3 %:lla Elymbus-valmistetta saaneista ja 19,5 %:lla vertailuvalmistetta saaneista; silmän kuivuuden tunne: 16,4 %:lla Elymbus-valmistetta saaneista ja 25,6 %:lla vertailuvalmistetta saaneista) sekä annostelun yhteydessä koettuja subjektiivisia oireita (ärsytys/polttelu: 12,8 %:lla Elymbus-valmistetta saaneista ja 21,2 %:lla vertailuvalmistetta saaneista; kutina: 5,4 %:lla Elymbus-valmistetta saaneista ja 10,4 %:lla vertailuvalmistetta saaneista; silmän kuivuuden tunne: 7,3 %:lla Elymbus-valmistetta saaneista ja 14,3 %:lla vertailuvalmistetta saaneista).

Tietoa on rajoitetusti Elymbus-valmisteen käytöstä potilailla, joilla on avokulmaglaukooma, johon liittyy pseudoekfoliatiivinen ja pigmentaarinen glaukooma, tai krooninen ahdaskulmaglaukooma, johon on tehty iridotomia.

Pediatriset potilaat

Elymbus-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0 – alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

5.2 Farmakokineetiikka

Farmakokineettisiä tutkimuksia ihmisillä ei ole tehty Elymbus-valmisteella vaan säilytysainetta sisältävällä, 0,3 mg/ml bimatoprostia sisältävällä silmätippaliuoksella.

Imeytyminen

Bimatoprosti imeytyy ihmisen sarveiskalvon ja kovakalvon läpi helposti *in vitro*. Systeeminen altistuminen bimatoprostille on erittäin vähäistä silmään annetun annostelun jälkeen aikuisilla, eikä se kumuloidu. Kun yksi tippa säilytysainetta sisältävää, 0,3 mg/ml:n bimatoprostiliuosta oli tiputettu kerran päivässä molempiin silmiin kahden viikon ajan, huippupitoisuudet veressä saavutettiin 10 minuutin kuluttua annostelusta ja pitoisuudet laskivat määritysrajan (0,025 ng/ml) alle puolessatoista tunnissa annostuksesta. Huippupitoisuuden keskiarvot (C_{max}) ja pituus-aika-käyrän alle jäivät pinta-alat (AUC 0–24 h) olivat samanlaiset 7. ja 14. päivänä, eli noin 0,08 ng/ml ja 0,09 ng•h/ml, mikä viittaa siihen, että bimatoprostin vakaa pitoisuus saavutettiin annostelun ensimmäisellä viikolla.

Jakautuminen

Bimatoprosti jakautuu kohtalaisesti elimistön kudoksiin, ja ihmisellä systeeminen vakaan tilan (steady-state) jakautumistilavuus oli 0,67 l/kg. Ihmisveressä bimatoprostia esiintyy lähinnä plasmassa. Bimatoprostista noin 88 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Verenkierrossa havaitaan pääasiassa bimatoprostia sen päästyä verenkiertoon silmään annostelun jälkeen. Sen jälkeen bimatoprostille tapahtuu oksidaatio, N-de-etylaatio ja glukuronidaatio, jotka saavat aikaan monenlaisia metaboliitteja.

Eliminaatio

Bimatoprosti eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta. Terveille vapaaehtoisille annetusta laskimonsisäisestä annoksesta enintään 67 % erittyi virtsaan ja 25 % erittyi ulosteisiin. Eliminaation puoliintumisaika, laskettuna laskimonsisäisestä annostelusta, oli noin 45 minuuttia ja täydellinen veren puhdistuma oli 1,5 l/h/kg.

Ominaisuudet iäkkäillä potilailla

Kahdesti päivässä tapahtuneen säilytysainetta sisältävän 0,3 mg/ml:n bimatoprosti-silmätippaliuoksen annostelun jälkeen bimatoprostin AUC 0–24 h -keskiarvo oli 0,0634 ng•h/ml vanhuksilla (65 vuoden ikäiset ja iäkkäämmät), mikä on merkittävästi korkeampi kuin vastaava arvo nuorilla terveillä aikuisilla, 0,0218 ng•h/ml. Tätä löydöstä ei kuitenkaan voida pitää kliinisesti merkittävänä, sillä sekä iäkkäiden että nuorten systeeminen altistus oli erittäin vähäinen silmään annostelun jälkeen. Bimatoprosti ei kertynyt vereen ajan mittaan, ja sen turvallisuusprofiili oli samanlainen sekä vanhuksilla että nuorilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittoja on koe-eläimillä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Kun apinoiden silmiin annosteltiin bimatoprostia $\geq 0,3$ mg/ml:n pitoisuuksina päivittäin yhden vuoden ajan, se lisäsi värikalvon pigmentaatiota sekä aiheutti korjautuvia annosriippuvaisia perikulaarisia muutoksia, joista tyypillisiä olivat esiin työntyvä ylempi ja/tai alempi sulcus sekä suurentunut luomirako. Värikalvon pigmentaation lisääntyminen näyttää perustuneen melaniinituotannon stimulaatioon melanosyyteissä eikä melanosyyttien lisääntyneeseen lukumäärään. Toiminnallisia tai mikroskooppisia perikulaarisiin vaikutuksiin liittyviä muutoksia ei ole todettu, eikä tiedetä, millä vaikutusmekanismilla perikulaariset muutokset syntyvät.

Bimatoprosti ei ollut mutageeninen eikä karsinogeeninen tutkimussarjoissa *in vitro* ja *in vivo*.

Bimatoprosti ei heikentänyt rottien hedelmällisyyttä annosten ollessa enintään 0,6 mg/kg/vrk (vähintään 103-kertainen altistus verrattuna ihmiselle tarkoitettuun altistukseen 0,3 mg/ml bimatoprostia sisältävällä liuksella). Alkion- ja sikiönkehitystutkimuksissa havaittiin keskenmenoja mutta ei kehityshäiriöitä hiirillä ja rotilla annoksilla, jotka olivat vähintään 860-kertaisia hiirillä ja 1700-kertaisia rotilla ihmisen saamiin annoksiin verrattuna 0,3 mg/ml bimatoprostia sisältävää liusta käytettäessä. Näillä annoksilla systeeminen altistus oli vähintään 33-kertainen hiirillä ja 97-kertainen rotilla ihmiselle tarkoitettuun altistukseen verrattuna 0,3 mg/ml bimatoprostia sisältävää liusta käytettäessä. Perinataali- ja postnataalitutkimuksissa rotilla havaittiin emojen haittavaikutustutkimuksissa lyhentynyttä tiineysaikaa, sikiökuolemia sekä alentunutta poikasten painoa naarailla, joille oli annettu $\geq 0,3$ mg/kg/vrk (vähintään 41-kertainen annos verrattuna ihmiselle tarkoitettuun altistukseen 0,3 mg/ml bimatoprostia sisältävää liusta käytettäessä). Poikasten neurologisiin tai käyttäytymistoimintoihin ei todettu vaikutusta.

Imeytyminen silmissä

Eläimillä tehdyissä farmakokineettisissä tutkimuksissa bimatoprostihapon (pääasiallinen aktiivinen metaboliitti) enimmäispitoisuudet saavutettiin sekä kammionesteessä että värikalvon sädekehässä yhden tunnin kuluttua Elymbus-valmisteen ja 0,1 mg/ml bimatoprosti-silmätippaliuoksen annostelusta.

Kumuloituvan bimatoprostin ja bimatoprostittoman happopitoisuuden perusteella:

- Elymbus-valmisteeseen C_{max} oli 3,3-kertainen (kammionesteessä) ja 4-kertainen (värikalvon sädekehässä) 0,1 mg/ml:n bimatoprosti-silmätippaliuokseen verrattuna ja 0,74-kertainen (kammionesteessä) ja 0,78-kertainen (värikalvon sädekehässä) 0,3 mg/ml:n bimatoprosti-silmätippaliuokseen verrattuna.
- Elymbus-valmisteeseen $AUC_{0,5-12h}$ oli 2,7-kertainen (kammionesteessä) ja 3,6-kertainen (värikalvon sädekehässä) säilytysainetta sisältävään 0,1 mg/ml:n bimatoprosti-silmätippaliuokseen verrattuna ja 0,7-kertainen (kammionesteessä) ja 0,6-kertainen (värikalvon sädekehässä) säilytysainetta sisältävään 0,3 mg/ml:n bimatoprosti-silmätippaliuokseen verrattuna.

Silmiin kohdistuva toksisuus

Elymbus-valmisteeseen antoon eläimille silmään kerran vuorokaudessa 28 vuorokauden ajan ei liittynyt mitään paikallista tai systeemistä toksisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sorbitoli
Karbomeeri
Natriumasetaattitrihydraatti
Makrogoli
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Annospussin ensimmäisen avaamisen jälkeen: käytä kerta-annospakkaukset 1 kuukauden kuluessa.
Kerta-annospakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeen: käytä välittömästi ja hävitä kerta-annospakkaus käytön jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä kerta-annospakkaukset annospussissa. Herkkä valolle.

Ensimmäistä kertaa avatun lääkevalmisteeseen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

10 kerta-annospakkausta (LDPE), jotka sisältävät 0,3 g silmägeeliä, pakattuna annospussiin (polyeteeni/alumiini/polyeteeni/PET).

Pakkauskoot: 10 (1 x 10), 30 (3 x 10) tai 90 (9 x 10) kerta-annospakkausta.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoires THEA
12 rue Louis Blériot
63100 Clermont-Ferrand
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

40712

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.6.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean (www.fimea.fi) verkkosivuilla.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Elymbus 0,1 mg/g ögongel i endosbehållare

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram ögongel innehåller 0,1 mg bimatoprost.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögongel.

Färglös, svagt grumlig gel.

pH: 6,9–7,9.

Osmolalitet: 250–350 mosmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reduktion av förhöjt intraokulärt tryck vid kroniskt glaukom med öppen kammarvinkel och okulär hypertension hos vuxna (som monoterapi eller som tilläggsterapi till betablockerare).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är en droppe i det (de) berörda ögat (ögonen) en gång dagligen, på kvällen. Dosen får inte överskrida en gång per dag, eftersom tätare doseringsintervall kan ge sämre trycksänkande effekt.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

Elymbus har inte studerats hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion och bör därför användas med försiktighet till sådana patienter. Bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (konserverad beredning), hade ingen önskad effekt på leverfunktionen efter 24 månader hos patienter med tidigare lätt nedsatt leverfunktion eller onormala alaninaminotransferas- (ALAT), aspartataminotransferas- (ASAT) och/eller bilirubinvärden vid baslinjen.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Elymbus har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och bör därför användas med försiktighet till sådana patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Elymbus för barn i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts.

Administreringsätt

Okulär användning.

Användning av bimatoprost hos kontaktlinsebärare har inte studerats. Därför bör kontaktlinser avlägsnas före instillation av ögongelen och kan sättas in igen efter 15 minuter.

Vid samtidig användning av flera topikala ögonläkemedel skall de administreras minst 15 minuter före Elymbus. Elymbus skall ges sist.

En endosbehållare innehåller tillräckligt med ögongel för att behandla båda ögonen.

Endast för engångsbruk.

Detta läkemedel är en steril ögongel som inte innehåller konserveringsmedel. Ögongelen från endosbehållaren ska användas omedelbart efter öppnandet för administrering till det(de) berörda ögat(ögonen). Steriliteten bevaras inte efter att den enskilda endosbehållaren har öppnats. Därför måste eventuellt kvarvarande innehåll kasseras omedelbart efter administrering.

Patienten ska instrueras

- att undvika kontakt mellan pipettspetsen och ögat eller ögonlocken
- att använda ögongelen omedelbart efter första öppnandet av endosbehållaren och att kassera endosbehållaren efter användning
- att förvara de öppnade endosbehållarna i dospåsen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Okulärt

Innan behandlingen inleds bör patienterna upplysas om risken för förändringar runt ögat och i ögonlocket (prostaglandinanalogsassocierad periorbitopati (PAP)) och ökad irispigmentering, eftersom dessa förändringar har iakttagits under behandling med bimatoprost 0,1 mg/ml ögondroppar, lösning (konserverad beredning). En del av dessa förändringar kan vara bestående och kan leda till försämrat synfält och skillnader i utseendet mellan ögonen när endast ett öga behandlas (se avsnitt 4.8).

Cystiskt makulaödem har rapporterats i enstaka fall ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) efter behandling med bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (konserverad beredning). Försiktighet bör därför iakttagas vid användande av Elymbus hos patienter med kända riskfaktorer för makulaödem (t.ex. afaka patienter, pseudofaka patienter med en bakre kapselruptur).

Det har förekommit sällsynta och spontana rapporter om återaktivering av tidigare infiltrat i hornhinnan eller ögoninfektioner vid användning av bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (konserverad beredning). Elymbus bör användas med försiktighet hos patienter där det finns en bakgrund av tidigare signifikanta virala ögoninfektioner (t.ex. herpes simplex) eller uveit/irit.

Elymbus har inte studerats vid inflammatoriska tillstånd i ögat, neovaskulära, inflammatoriska, glaukom med stängd kammarvinkel, kongenitalt glaukom eller trång-vinkelglaukom.

Hud

Det finns risk för hårväxt i områden där Elymbus kommer i upprepad kontakt med hudens yta (se avsnitt 4.8). Det är därför viktigt att applicera Elymbus enligt instruktionerna och se till att det inte rinner ned på kinden eller andra hudområden.

Andningsorgan

Elymbus har inte studerats på patienter med nedsatt lungfunktion. Medan det finns begränsad information om patienter med astma eller KOL i anamnesen, har exacerbation rapporterats för astma, dyspné och KOL, samt rapporter av astma efter att läkemedlet blivit godkänt på marknaden (se avsnitt 4.8). Frekvensen av dessa symtom är inte känd. Patienter med KOL, astma eller nedsatt lungfunktion på grund av andra tillstånd ska behandlas med försiktighet.

Hjärt-kärlsystem

Elymbus har inte studerats på patienter med AV-block allvarigare än 1:a graden eller okontrollerad hjärtsvikt. Ett begränsat antal spontana rapporter om bradykardi eller högt blodtryck har setts vid användande av bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (konserverad beredning) (se avsnitt 4.8). Elymbus bör användas med försiktighet av patienter predisponerade för låg hjärtfrekvens eller lågt blodtryck.

Övrig information

I studier av bimatoprost 0,3 mg/ml hos patienter med glaukom eller okulär hypertoni har det visat sig att den mer frekventa exponeringen av ögat för mer än en dos bimatoprost dagligen kan minska den IOP-sänkande effekten (se avsnitt 4.5). Patienter som samtidigt använder Elymbus och andra prostaglandinanaloger ska övervakas avseende risken för intraokulära tryckförändringar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Inga interaktioner med andra läkemedel är att förvänta hos människa eftersom systemkoncentrationer av bimatoprost är extremt låga (mindre än 0,2 ng/ml) efter topikal användning av bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (konserverad beredning).

Bimatoprost biotransformeras via ett antal olika enzymer och banor (se avsnitt 5.2). I prekliniska studier har inga effekter observerats på de enzymsystem i levern som metaboliserar läkemedel.

Vid kliniska studier användes bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (konserverad beredning) samtidigt med ett antal olika topikala betablockerande läkemedel utan tecken på interaktioner mellan läkemedlen.

Samtidig användning av bimatoprost och andra medel mot glaukom förutom topikala betablockerare har inte utvärderats vid adjunktiv glaukombehandling.

Patienter med glaukom eller okulär hypertension löper risk för att den IOP-sänkande effekten av prostaglandinanaloger (t.ex. Elymbus) reduceras vid samtidig användning av andra prostaglandinanaloger (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data om användningen av bimatoprost hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga maternotoxiska doser (se avsnitt 5.3).

Elymbus ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är okänt om bimatoprost utsöndras i human bröstmjölk. Djurstudier har visat att bimatoprost utsöndras i bröstmjölk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Elymbus efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om vilken effekt bimatoprost har på human fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Elymbus har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Liksom vid all behandling med ögonläkemedel bör patienten, om det uppstår tillfällig dimsyn vid instillation, vänta tills synen klarnar innan han eller hon framför motorfordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

I en 3 månader lång klinisk fas III-studie, där effekt och säkerhet för konserveringsmedelsfri Elymbus jämfördes med konserverad bimatoprost 0,1 mg/ml ögondroppslösning som referensläkemedel, behandlades 236 patienter med Elymbus. De vanligaste rapporterade biverkningarna av Elymbus var konjunktival hyperemi (6,8 %), ögonirritation (5,1 %), känsla av främmande kropp i ögat (2,5 %), ögontorrhet (2,5%) och övergående dimsyn (2,1 %). I tabell 1 listas de biverkningar kopplade till Elymbus som förekom under fas III-prövningen. De flesta var lokala, milda och inga var allvarliga.

Biverkningar kopplade till Elymbus listas efter organsystemklass och frekvens. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data); biverkningar presenteras i enlighet med organsystemklass i tabell 1 efter minskad allvarlighetsgrad inom varje frekvensgrupp.

Tabell 1.

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
<i>Ögon</i>	vanliga	konjunktival hyperemi, ögonsmärta, ögonirritation, icke-infektiös konjunktivit, känsla av en främmande kropp i ögonen, torra ögon, klåda i ögonen, övergående dimsyn*
	mindre vanliga	punktat keratit, ögonparestesi, blefarit, madaros, ögonfranstillväxt, fotofobi, ökat tårflöde, mörknade ögonfransar, ögonlockspigmentering, ögonlocksödem, eksem på ögonlocken
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	mindre vanliga	yrsel

*övergående dimsyn efter okulär administrering av ögongel (se avsnitt 4.7).

I en 12 månader lång fas III klinisk prövning upplevde cirka 38 % av patienterna som behandlades med bimatoprost 0,1 mg/ml ögondroppar, lösning (konserverad beredning) biverkningar. De mest frekvent rapporterade biverkningarna var konjunktival hyperemi (mestadels skönjbar till mild och bedömd att vara av en icke-inflammatorisk natur) som inträffade hos 29 % av patienterna. Cirka 4 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av en biverkning inom den 12 månader långa kliniska prövningen.

Följande biverkningar rapporterades med Elymbus 0,1 mg/ml ögondroppar, lösning (konserverad beredning), under kliniska prövningar eller efter lanseringen på marknaden. De flesta var lokala, milda, och inga var allvarliga.

Tabell 2.

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
<i>Immunsystemet</i>	ingen känd frekvens	överkänslighetsreaktion inklusive tecken och symtom på ögonallergi och allergisk dermatit
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	mindre vanliga	huvudvärk
	ingen känd frekvens	yrsel
<i>Ögon</i>	mycket vanliga	konjunktival hyperemi, prostaglandinanalogsassocierad periorbitopati
	vanliga	punktat keratit, ögonirritation, ögonpruritus, tillväxt av ögonfransar, ögonsmärta, ögonlockserytem, ögonlockspruritus
	mindre vanliga	astenopi, försämrad syn, konjunktival sjukdom, konjunktivalt ödem, hyperpigmentering av iris, madaros, ögonlocksödem
	ingen känd frekvens	ögonlockspigmentering, makulaödem, torra ögon, ögonsekretion, ögonödem, känsla av främmande kropp i

		ögonen, ökat tårflöde, obehag i ögat, fotofobi
<i>Blodkärl</i>	ingen känd frekvens	hypertoni
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	ingen känd frekvens	astma, exacerbation av astma, exacerbation av KOL och dyspné
<i>Mag-tarmkanalen</i>	mindre vanliga	illamående
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	vanliga	hyperpigmentering av hud, hypertrikos
	mindre vanliga	torr hud, krustabildning i ögonlockskanten, pruritus
	ingen känd frekvens	missfärgning av huden (periokulärt)
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	vanliga	lokal irritation i ögat efter instillation

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förändringar runt ögat och i ögonlocket (prostaglandinanalogsassocierad periorbitopati (PAP))
 Prostaglandinanaloger inklusive Elymbus kan inducera periorbital fettatrofi, förändringar som kan leda till fördjupning av ögonlocksfåran (sulcus), ptos, enoftalmus (insjunket öga), ögonlocksretraktion, minskning av hudöverskott på ögonlock (involution av dermatokalasis) och att ögonvitan syns under pupillen (inferior scleral show). Förändringarna är vanligtvis milda, kan inträffa så tidigt som en månad efter påbörjad behandling med Elymbus och kan orsaka ett försämrat synfält, även om patienten inte märker av det. PAP är även associerat med periokulär hyperpigmentering eller missfärgning av hud och hypertrikos. Alla förändringar har observerats vara delvis eller helt reversibla vid utsättning eller byte till andra behandlingar.

Hyperpigmentering av iris

Ökad irispigmentering blir sannolikt permanent. Pigmenteringsförändringen beror på ett ökat melaninnehåll i melanocyterna snarare än ett ökat antal melanocyter. De långsiktiga effekterna av ökad irispigmentering är inte kända. Det kan dröja flera månader till år innan färgförändringar av iris som ses vid oftalmisk administrering av bimatoprost i ögat blir märkbara. Den bruna pigmenteringen runt pupillen sprids vanligen koncentriskt mot iris utkant och hela eller delar av iris blir brunare. Varken nevi eller fräckor på iris verkar påverkas av behandlingen. Efter 12 månader var incidensen för hyperpigmentering av iris 0,5 % med bimatoprost 0,1 mg/ml ögondroppar, lösning. Efter 12 månader var incidensen 1,5 % med bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (se avsnitt 4.8, tabell 3) och ökade inte under 3 års behandling.

Mer än 1 800 patienter har behandlats med Elymbus 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning, i kliniska prövningar (konserverad beredning). I sammanfattande data från fas III monoterapi och adjunktiv behandling av bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (konserverad beredning), var de mest frekvent rapporterade biverkningarna:

- tillväxt av ögonfransarna hos upp till 45 % under första året, incidensen av nya rapporter minskade till 7 % vid 2 år och 2 % vid 3 år
- konjunktival hyperemi (mestadels skönjbar till mild och bedömd att vara av en icke-inflammatorisk natur) hos upp till 44 % under första året, incidensen av nya rapporter minskade till 13 % vid 2 år och 12 % vid 3 år
- ögonklåda hos upp till 14 % av patienterna under första året, incidensen av nya rapporter minskade till 3 % vid 2 år och 0 % vid 3 år. Mindre än 9 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av biverkningar under första året, incidensen av ytterligare patienter som avbröt behandlingen var 3 % både vid 2 och 3 år.

Ytterligare biverkningar som rapporterades med bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning presenteras i tabell 3. Tabellen inkluderar även de biverkningar som uppstod vid båda formuleringarna men i olika frekvenser. De flesta var lokala, milda till måttliga, och inga var allvarliga. Biverkningar presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3.

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	vanliga	huvudvärk
	mindre vanliga	yrsel
<i>Ögon</i>	mycket vanliga	ögonklåda, ögonfranstillväxt
	vanliga	korneal erosion, ögonsveda, allergisk konjunktivit, blefarit, försämrad synskärpa, astenopi, konjunktivalt ödem, känsla av främmande kropp, torra ögon, ögonsmärta, fotofobi, ökat tårflöde, ögonsekretion, synstörning/dimsyn, ökad irispigmentering, mörknade ögonfransar
	mindre vanliga	näthinneblödning, uveit, cystiskt makulaödem, irit, blefarospasm, ögonlocksretraktion, periorbitalerytem
<i>Blodkärl</i>	vanliga	hypertoni
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	mindre vanliga	hirsutism
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	mindre vanliga	asteni
<i>Undersökningar</i>	vanliga	avvikande leverfunktionsprover

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats, och förväntas inte inträffa vid okulär användning.

Om överdosering inträffar, bör behandlingen vara symptomatisk och stödjande. Om Elymbus förtärs av misstag kan följande information vara till nytta: korttidsbehandling 100 mg/kg/dag per os (via sondmatning), hos mus resp. rått visade ingen toxicitet. Dosen är minst 1 100 gånger högre än den oavsiktliga dosen av hela innehållet i en förpackning Elymbus (30x0,3 g endosbehållare; 9 g) hos ett barn på 10 kg.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar, prostaglandinanaloger, ATC-kod: S01EE03.

Verkningsmekanism

Den verkningsmekanism genom vilken bimatoprost sänker det intraokulära trycket hos människor är att öka utflödet av kammarvatten genom trabekelverket och förbättra uveoskleralt utflöde. Reduktionen av det intraokulära trycket börjar cirka 4 timmar efter den första administreringen, och maximal effekt uppnås inom cirka 8–12 timmar. Effekten varar i minst 24 timmar.

Bimatoprost är en potent okulärt trycksänkande substans. Den är en syntetisk prostamid, som är strukturellt relaterad till prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) men som inte verkar via någon känd prostaglandinreceptor. Bimatoprost hämmar selektivt effekterna av biosyntetiserade substanser kallade prostamider. Prostamidreceptorn har emellertid inte strukturellt identifierats ännu.

Klinisk effekt och säkerhet

I en 3 månader lång randomiserad, prövarblindad, multicenter fas III klinisk prövning jämfördes effekt och säkerhet för konserveringsmedelsfri Elymbus med referensläkemedlet konserverad bimatoprost 0,1 mg/ml ögondroppslösning avseende IOP-sänkning hos 485 patienter med glaukom eller okulär hypertoni. Under studien deltog patienterna vid två besök som inträffade efter randomiseringen (vecka 6 och vecka 12). Medelåldern för studiedeltagarna var 63,4 år (intervall 30 till 91 år).

Studien var utformad för att visa non-inferiority hos Elymbus jämfört med referensläkemedlet med bimatoprost 0,1 mg/ml. Båda läkemedlen doserades en gång dagligen på kvällen. Det primära effektmåttet var genomsnittlig IOP-förändring från baslinjen vid tre tidpunkter (08:00, 10:00 och 16:00) vecka 12. Marginalen för non-inferiority som tillämpades var skillnad i genomsnittligt IOP $\leq 1,5$ mmHg vid samtliga tidpunkter.

Elymbus visade kliniskt signifikanta IOP-sänkningar vid samtliga tidpunkter och visade non-inferiority jämfört med referensläkemedlet bimatoprost 0,1 mg/ml (**tabell 1**).

Tabell 1. Genomsnittligt IOP (mmHg) efter besök och tidpunkt samt justerad genomsnittlig skillnad (Elymbus vs referensläkemedlet bimatoprost 0,1 mg/ml) för det sämre ögat (mITT-uppsättning)

Studiebesök och tidpunkter		Elymbus		Bimatoprost 0,1 mg/ml (referensläkemedel)		Differens mmHg \pm SE (95 % KI) Elymbus–Bimatoprost 0,1 mg/ml (referensläkemedel)
		N	mmHg \pm SD	N	mmHg \pm SD	
Baslinje (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	
Vecka 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)

KI = konfidensintervall; N = antal patienter med utvärderbara data; mITT = modifierad intent-to-treat; SD = standardavvikelse; SE = standardfel

Under den 3 månader långa studien identifierades inga biverkningar för Elymbus förutom de som redan dokumenterats med referensläkemedlet bimatoprost 0,1 mg/ml. Hyperemi (konjunktival och okulär) var den mest frekvent rapporterade behandlingsrelaterade biverkningen i båda behandlingsgrupperna och var mindre vanlig med Elymbus (6,8 % av patienterna) jämfört med referensläkemedlet bimatoprost 0,1 mg/ml (11,2 %). Försämring av konjunktival hyperemi var också mindre vanligt i gruppen som fick Elymbus jämfört med bimatoprost 0,1 mg/ml vecka 6 (20,1 % respektive 29,3 %) och vecka 12 (18,3 % respektive 30,4 %). Elymbus förknippades med färre subjektiva okulära symtom under dagen vecka 12 (irritation/sveda: 12,3 % jämfört med 19,5 % och känsla av torra ögon: 16,4 % jämfört med 25,6 %) samt subjektiva symtom vid instillation (irritation/sveda: 12,8 % jämfört med 21,2 %, klåda: 5,4 % jämfört med 10,4 % och känsla av torra ögon: 7,3 % jämfört med 14,3 %) i jämförelse med referensläkemedlet.

Erfarenheten är begränsad av användning av Elymbus hos patienter med öppenvinkelglaukom och samtidigt pseudoexfoliationer och pigmentglaukom, och kroniskt trångvinkelglaukom med öppen iridotomi.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Elymbus för barn under 18 år har inte fastställts.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Farmakokinetiska studier på människa har inte utförts med Elymbus, men däremot med bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (konserverad beredning).

Absorption

Bimatoprost penetrerar human kornea och sklera väl *in vitro*. Efter okulär användning på vuxna är systemexponeringen för bimatoprost mycket låg utan någon ackumulering med tiden. Efter administrering en gång om dagen av en droppe 0,3 mg/ml bimatoprost (konserverad beredning) i båda ögonen under två veckor, var blodkoncentrationen högst inom 10 minuter efter doseringen och sjönk under detektionsgränsen (0,025 ng/ml) inom 1,5 timmar efter dosering. Medelvärdena av C_{max} och AUC 0-24 tim var likartade på dag 7 och 14 vid cirka 0,08 ng/ml respektive 0,09 ng·h/ml, vilket indikerar att en jämn bimatoprostkoncentration uppnåddes under första veckan av okulär dosering.

Distribution

Bimatoprost distribueras måttligt i kroppens vävnader och den systemiska distributionsvolymen hos människa vid jämviktskoncentration var 0,67 l/kg. I humant blod finns bimatoprost huvudsakligen i plasman. Plasmaproteinbindningen av bimatoprost är ungefär 88 %.

Metabolism

Bimatoprost föreligger till största del ometaboliserad när den når systemcirkulationen efter okulär administrering. Bimatoprost genomgår därefter oxidation, N-deetylering och glukuronidering för att bilda en mångfald metaboliter.

Eliminering

Bimatoprost elimineras primärt renalt, upp till 67 % av en intravenös dos till friska frivilliga vuxna utsöndrades med urinen, 25 % utsöndrades med avföringen. Halveringstiden för elimination, efter intravenös administration, uppmättes till cirka 45 minuter, total blodclearance var 1,5 l/h/kg.

Karakteristika hos äldre patienter

Efter dosering med bimatoprost 0,3 mg/ml (konserverad beredning) två gånger dagligen var medelvärdet av AUC₀₋₂₄ tim på 0,0634 ng·tim/ml bimatoprost hos äldre (65 år eller över) betydligt högre än 0,0218 ng·h/ml hos unga. Detta resultat är dock inte kliniskt relevant, eftersom systemexponering hos både äldre och yngre försökspersoner förblev mycket låg vid okulär användning. Det förekom ingen ackumulering av bimatoprost i blodet med tiden och säkerhetsprofilen var likartad hos äldre och yngre patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Apor som fått bimatoprost okulärt i koncentrationer $\geq 0,3$ mg/ml dagligen under 1 år fick en ökning i irispigmentering och reversibla dosrelaterade periokulära effekter karakteriserade av utstående övre och/eller nedre sulcus och utvidgning av rima palpebrarum. Ökad irispigmentering verkar bero på ökad stimulering av melaninproduktionen i melanocyterna och inte på en ökning av melanocytantalet. Inga funktionella eller mikroskopiska förändringar relaterade till de periokulära effekterna observerades och verkningmekanismen för de periokulära förändringarna är okänd.

En rad studier *in vitro* och, *in vivo* visar ingen mutagen eller karcinogen effekt av bimatoprost.

Bimatoprost försämrade inte fertiliteten hos råttor vid doser upp till 0,6 mg/kg/dag (minst 103 gånger den avsedda humana exponeringen med bimatoprost 0,3 mg/ml). Vid studier av embryo/fosterutveckling sågs abortering men inga effekter på fosterutveckling hos möss eller råttor vid doser som var minst 860 respektive 1 700 gånger högre än dos för människa med bimatoprost 0,3 mg/ml. Dessa doser resulterade i systemiska exponeringar som var minst 33 respektive 97 gånger högre än avsedd human exponering med bimatoprost 0,3 mg/ml. Vid peri-/postnatale studier på råttor, orsakade toxicitet hos moderdjuret reducerad dräktighetstid, fosterdöd och en lägre födelsevikt vid

doser $\geq 0,3$ mg/kg/dag (minst 41 gånger högre än avsedd human exponering med bimatoprost 0,3 mg/ml). Avkommans neurobeteendefunktioner påverkades inte.

Okulär absorption

I farmakokinetiska studier utförda på djur uppnåddes maximala koncentrationer av bimatoprostsyra (huvudsaklig aktiv metabolit) 1 timme efter applicering av Elymbus och bimatoprost 0,1 mg/ml ögondroppar i både kammarvatten och iris ciliarkropp.

Baserat på den kumulativa halten av bimatoprost och bimatoprostfri syra:

- representerade Elymbus C_{\max} 3,3 respektive 4 gånger bimatoprost 0,1 mg/ml ögondroppar, lösning C_{\max} i kammarvatten respektive iris ciliarkropp; och 0,74 respektive 0,78 gånger bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning C_{\max} i kammarvatten respektive iris ciliarkropp
- representerade Elymbus $AUC_{0,5-12\text{tim}}$ 2,7 respektive 3,6 gånger bimatoprost 0,1 mg/ml ögondroppar, lösning (konserverad beredning) $AUC_{0,5-12\text{tim}}$ i kammarvatten respektive iris ciliarkropp; och 0,7 respektive 0,6 gånger bimatoprost 0,3 mg/ml ögondroppar, lösning (konserverad beredning) $AUC_{0,5-12\text{tim}}$ i kammarvatten respektive iris ciliarkropp.

Okulär toxicitet

Okulär administrering av Elymbus till djur en gång dagligen i 28 dagar påvisade ingen lokal eller systemisk toxisk effekt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sorbitol
Karbomer
Natriumacetattrihydrat
Makrogol
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter öppnande av dospåsen: använd endosbehållarna inom 1 månad.

Efter öppnande av endosbehållaren: använd den omedelbart och kassera efter användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara endosbehållaren i dospåsen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 endosbehållare (LDPE) innehållande 0,3 g ögongel är förpackade i dospåse (polyeten/aluminium/polyeten/PET).

Förpackningsstorlekar: 10 (1x10), 30 (3x10) eller 90 (9x10) endosbehållare.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoires THEA
12 rue Louis Blériot
63100 Clermont-Ferrand
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40712

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt.]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-06-19

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats (www.fimea.fi)