

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Elymbus 0,1 mg/g gel ophtalmique en récipient unidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 g gel ophtalmique contient 0,1 mg de bimatoprost.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel ophtalmique.

Gel opalescent incolore.

pH : 6,9 - 7,9

Osmolalité : 250 - 350 mosmol/kg

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Réduction de la pression intraoculaire élevée dans le glaucome chronique à angle ouvert et de l'hypertension oculaire chez l'adulte (en monothérapie ou en traitement d'appoint aux bêtabloquants).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est d'une goutte dans l'œil ou les yeux atteints une fois par jour, administrée le soir. La dose ne doit pas dépasser une goutte par jour, car une administration plus fréquente peut réduire l'efficacité de la réduction de la pression intraoculaire.

Populations particulières

Patients présentant une insuffisance hépatique

Elymbus n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère et doit donc être utilisé avec prudence chez ces derniers. Chez les patients ayant des antécédents de maladie hépatique légère ou un taux de base anormal d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et/ou de bilirubine, aucun effet indésirable sur la fonction hépatique n'a été observé sur 24 mois avec un collyre en solution contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost (formulation avec conservateur).

Patients présentant une insuffisance rénale

Elymbus n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale et doit donc être utilisé avec prudence chez ces derniers.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Elymbus chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies.

Mode d'administration

Voie ophtalmique.

L'utilisation du bimatoprost chez les patients porteurs de lentilles de contact n'a pas été étudiée. Les lentilles de contact doivent donc être retirées avant l'instillation du gel et peuvent être remises en place après 15 minutes.

Si plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local sont utilisés, ils doivent être administrés au moins 15 minutes avant Elymbus. Elymbus doit être instillé en dernier lieu.

Un récipient unidose contient suffisamment de gel ophtalmique pour traiter les deux yeux.

À usage unique.

Ce médicament est un gel ophtalmique stérile qui ne contient pas de conservateur. Le gel ophtalmique contenu dans un récipient unidose individuel doit être instillé immédiatement après ouverture dans l'œil ou les yeux atteints. Comme la stérilité ne peut pas être maintenue après l'ouverture du récipient unidose individuel, tout produit restant doit être jeté immédiatement après l'instillation.

Les patients doivent recevoir les instructions suivantes :

- éviter tout contact entre l'embout et l'œil ou les paupières.
- utiliser le gel ophtalmique immédiatement après la première ouverture du récipient unidose et jeter le récipient unidose après utilisation.
- conserver les récipients unidoses non ouverts dans le sachet.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Oculaires

Avant le début du traitement, les patients doivent être informés de la possibilité d'une périorbitopathie associée aux analogues de la prostaglandine (PAP) et d'une augmentation de la pigmentation de l'iris, car ces manifestations ont été observées lors du traitement par un collyre en solution contenant 0,1 mg/ml de bimatoprost (formulation avec conservateur). Certaines de ces modifications peuvent être permanentes et entraîner une altération du champ de vision ainsi que des différences d'apparence entre les yeux lorsqu'un seul œil est traité (voir rubrique 4.8).

Des cas peu fréquents d'œdème maculaire cystoïde ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$) ont été rapportés après le traitement par un collyre en solution contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost (formulation avec conservateur). Elymbus doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire (par ex. patients aphaques, patients pseudophaques avec rupture de la capsule postérieure du cristallin).

De rares cas de réactivation d'anciens infiltrats cornéens ou d'anciennes infections oculaires ont été rapportés spontanément avec un collyre en solution contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost (formulation avec conservateur). Elymbus doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'infections virales oculaires importantes (par ex. herpès simplex) ou d'uvéïte/iritis.

Elymbus n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire oculaire, d'un glaucome néovasculaire inflammatoire à angle fermé, d'un glaucome congénital ou d'un glaucome à angle étroit.

Cutanées

Une augmentation de la pilosité peut survenir aux endroits où Elymbus est en contact répété avec la surface de la peau (voir rubrique 4.8). Il est donc important d'appliquer Elymbus selon les instructions et d'éviter qu'il ne coule sur la joue ou d'autres zones de la peau.

Respiratoires

Elymbus n'a pas été étudié chez les patients dont la fonction respiratoire est compromise. Bien que les informations disponibles en ce qui concerne les patients présentant des antécédents d'asthme ou de BPCO soient limitées, des cas d'exacerbation de l'asthme, de la dyspnée et de la BPCO, ainsi que des cas d'asthme, ont été rapportés après la mise sur le marché (voir rubrique 4.8). La fréquence de ces

symptômes n'est pas connue. Les patients atteints de BPCO, d'asthme ou d'une altération de la fonction respiratoire due à d'autres affections doivent être traités avec prudence.

Cardiovasculaires

Elymbus n'a pas été étudié chez les patients présentant un bloc cardiaque plus sévère qu'un bloc de premier degré ou une insuffisance cardiaque congestive non contrôlée. Un nombre limité de cas de bradycardie ou d'hypotension ont été rapportés spontanément avec un collyre en solution contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost (formulation avec conservateur) (voir rubrique 4.8). Elymbus doit être utilisé avec prudence chez les patients prédisposés à un rythme cardiaque lent ou à une pression artérielle basse.

Autres informations

Dans des études portant sur le bimatoprost 0,3 mg/ml chez des patients atteints d'un glaucome ou d'hypertension oculaire, il a été montré que l'exposition plus fréquente de l'œil à plus d'une dose de bimatoprost par jour pouvait diminuer l'effet de réduction de la pression intraoculaire (voir rubrique 4.5). Les patients qui utilisent Elymbus simultanément à d'autres analogues des prostaglandines doivent être surveillés afin de détecter tout changement de leur pression intraoculaire.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Aucune interaction n'est attendue chez l'homme, car les concentrations systémiques de bimatoprost sont extrêmement faibles (moins de 0,2 ng/ml) après l'instillation d'un collyre en solution contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost (formulation avec conservateur).

Le bimatoprost est biotransformé par plusieurs enzymes et voies (voir rubrique 5.2) et aucun effet sur les enzymes de métabolisation hépatique n'a été observé dans les études précliniques.

Dans les études cliniques, un collyre en solution contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost (formulation avec conservateur) a été utilisé simultanément à divers bêtabloquants à usage ophtalmique sans mise en évidence d'interactions.

L'utilisation concomitante de bimatoprost et d'autres agents antiglaucomateux que les bêtabloquants à usage local n'a pas été évaluée dans le traitement d'appoint du glaucome.

Une diminution de l'effet de réduction de la pression intraoculaire des analogues des prostaglandines (p. ex. Elymbus) est possible lorsqu'ils sont utilisés avec d'autres analogues des prostaglandines chez les patients atteints d'un glaucome ou d'hypertension oculaire (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation du bimatoprost chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses materno-toxiques élevées (voir rubrique 5.3).

Elymbus ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement

On ignore si le bimatoprost est excrété dans le lait maternel humain. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du bimatoprost dans le lait maternel. La décision d'arrêter l'allaitement ou d'interrompre le traitement par Elymbus doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du bimatoprost sur la fertilité humaine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le bimatoprost a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Comme avec tout traitement ophtalmique, si une vision floue transitoire se produit lors de l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été signalés au cours des essais cliniques menés avec Elymbus. 467 patients ont été exposés à Elymbus dans le cadre de ces essais cliniques.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Elymbus étaient l'hyperémie conjonctivale (11,3 %), l'irritation oculaire (10,1 %), le prurit oculaire (6 %), la sécheresse oculaire (5,6 %), la sensation de corps étranger dans l'œil (5,1 %), l'augmentation du larmoiement (3 %), douleur oculaire (1,5 %) et vision trouble transitoire (1,5 %). Le tableau 1 énumère les effets indésirables identifiés avec Elymbus. La plupart étaient oculaires, légers et aucun n'était grave.

Les effets indésirables associés à Elymbus sont répertoriés par classe de système-organe et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : Les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10,000$ à $< 1/1,000$), très rares ($< 1/10,000$) et de fréquence indéterminée (fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes dans le tableau 1, par ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de fréquence.

Tableau 1.

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections oculaires	très fréquent	hyperhémie conjonctivale, irritation oculaire
	fréquent	prurit oculaire, douleur oculaire, sécheresse oculaire, sensation de corps étranger dans l'œil, vision trouble transitoire*, augmentation du larmoiement
	peu fréquent	kératite ponctuée, pigmentation du bord de la paupière, croissance des cils, eczéma de la paupière, œdème de la paupière, asthénopie, conjonctivite non infectieuse, blépharite, périorbitopathie associée aux analogues des prostaglandines (y compris la ptose), paresthésie oculaire, écoulement oculaire, madarose, photophobie, assombrissement des cils
Affections du système nerveux	peu fréquent	vertiges

* vision trouble transitoire après instillation oculaire du gel ophtalmique (voir rubrique 4.7).

Dans une étude clinique de phase III d'une durée de 12 mois, environ 38 % des patients traités au moyen d'un collyre en solution contenant 0,1 mg/ml de bimatoprost (formulation avec conservateur) ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient une hyperhémie conjonctivale (généralement minime à légère et non inflammatoire), chez 29 % des patients. Environ 4 % des patients ont interrompu le traitement en raison d'un effet indésirable au cours de l'étude de 12 mois.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours d'essais cliniques avec un collyre en solution contenant 0,1 mg/ml de bimatoprost (formulation avec conservateur) ou après la mise sur le marché. La plupart étaient oculaires et légers. Aucun n'était grave.

Tableau 2.

Classe de système d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	fréquence indéterminée	réaction d'hypersensibilité, y compris signes et symptômes d'allergie oculaire et de dermatite allergique
<i>Affections du système nerveux</i>	peu fréquent	céphalée
	fréquence indéterminée	vertiges
<i>Affections oculaires</i>	très fréquent	hyperhémie conjonctivale, périorbitopathie associée aux analogues des prostaglandines
	fréquent	kératite ponctuée, irritation oculaire, prurit oculaire, croissance des cils, douleur oculaire, érythème de la paupière, prurit de la paupière
	peu fréquent	asthénopie, vision trouble, troubles conjonctivaux, œdème conjonctival, hyperpigmentation de l'iris, madarose, œdème de la paupière
	fréquence indéterminée	pigmentation du bord de la paupière, œdème maculaire, sécheresse oculaire, écoulement oculaire, œdème oculaire, sensation de corps étranger dans l'œil, augmentation du larmoiement, gêne oculaire, photophobie
Affections vasculaires	fréquence indéterminée	hypertension
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	fréquence indéterminée	asthme, exacerbation de l'asthme, exacerbation de la BPCO et dyspnée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	peu fréquent	nausées
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	fréquent	hyperpigmentation de la peau, hypertrichose
	peu fréquent	sécheresse cutanée, croûtes au bord de la paupière, prurit
	fréquence indéterminée	décoloration de la peau (périoculaire)
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	fréquent	irritation du site d'instillation

Description d'effets indésirables particuliers

Périorbitopathie associée aux analogues des prostaglandines (PAP)

Les analogues des prostaglandines, y compris Elymbus, peuvent induire des modifications lipodystrophiques périorbitaires susceptibles de provoquer un approfondissement du sillon palpébral, une ptose, une énoptalmie, une rétraction de la paupière, une involution du dermatochalasis et une exposition sclérale inférieure. Les changements sont généralement légers, peuvent survenir dès un mois après le début du traitement par Elymbus et peuvent provoquer une altération du champ de vision même en l'absence de reconnaissance par le patient. La PAP est également associée à une hyperpigmentation ou une décoloration de la peau périoculaire et à une hypertrichose. Tous les changements ont été considérés comme partiellement ou totalement réversibles lors de l'interruption du traitement ou du passage à un traitement alternatif.

Hyperpigmentation de l'iris

L'augmentation de la pigmentation de l'iris peut être permanente. La modification de la pigmentation est due à l'augmentation de la teneur en mélanine des mélanocytes plutôt qu'à une augmentation du nombre de mélanocytes. Les effets à long terme d'une pigmentation accrue de l'iris ne sont pas connus. Les modifications de la couleur de l'iris observées lors de l'administration ophtalmique de bimatoprost peuvent ne pas être visibles avant plusieurs mois ou années. En général, la pigmentation brune autour de la pupille s'étend de manière concentrique vers la périphérie de l'iris et la totalité ou une partie de l'iris prend une couleur plus brunâtre. Ni les naevi ni les éphélides de l'iris ne semblent affectés par le traitement. Après 12 mois, l'incidence de l'hyperpigmentation de l'iris avec un collyre en solution contenant 0,1 mg/ml de bimatoprost était de 0,5 %. Après 12 mois, l'incidence avec un collyre en solution contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost était de 1,5 % (voir rubrique 4.8, tableau 3) et n'a pas augmenté à la suite de 3 années de traitement.

Dans les études cliniques, plus de 1 800 patients ont été traités à l'aide d'un collyre en solution contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost (formulation avec conservateur). Lors du regroupement des données d'études cliniques de phase III évaluant un collyre en solution contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost (formulation avec conservateur) administré en monothérapie ou comme traitement d'appoint, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les suivants :

- croissance des cils chez jusqu'à 45 % des patients la première année, avec une incidence de nouveaux cas réduite à 7 % à 2 ans et à 2 % à 3 ans ;
- hyperhémie conjonctivale (généralement minime à légère et considérée comme de nature non inflammatoire) chez jusqu'à 44 % des patients la première année, avec une incidence des nouveaux cas réduite à 13 % à 2 ans et à 12 % à 3 ans ;
- prurit oculaire chez jusqu'à 14 % des patients la première année, avec une incidence des nouveaux cas réduite à 3 % à 2 ans et 0 % à 3 ans. Moins de 9 % des patients ont interrompu le traitement en raison d'un effet indésirable quelconque au cours de la première année, avec une incidence d'arrêts supplémentaires du traitement par les patients de 3 % à 2 ans et 3 ans.

D'autres effets indésirables rapportés avec un collyre en solution contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost sont présentés dans le tableau 3. Le tableau contient également les effets indésirables survenus avec les deux formulations, mais à des fréquences différentes. La plupart de ces effets indésirables étaient oculaires, légers à modérés. Aucun n'était grave. Pour chaque fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3.

<u>Classe de système d'organes</u>	<u>Fréquence</u>	<u>Effet indésirable</u>
<i>Affections du système nerveux</i>	fréquent	céphalée
	peu fréquent	vertiges
<i>Affections oculaires</i>	très fréquent	prurit oculaire, croissance des cils
	fréquent	érosion de la cornée, brûlure oculaire, conjonctivite allergique, blépharite, baisse de l'acuité visuelle, asthénopie, œdème conjonctival, sensation de corps étranger, sécheresse oculaire, douleur oculaire, photophobie, larmoiement, écoulement oculaire, trouble visuel/vision trouble, augmentation de la pigmentation de l'iris, assombrissement des cils
	peu fréquent	hémorragie rétinienne, uvéite,

		œdème maculaire cystoïde, iritis, blépharospasme, rétraction de la paupière, érythème périorbitaire
<i>Affections vasculaires</i>	fréquent	hypertension
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	peu fréquent	hirsutisme
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	peu fréquent	asthénie
<i>Investigations</i>	fréquent	anomalies des tests de la fonction hépatique

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté et il est peu probable qu'un surdosage se produise après une instillation oculaire.

En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et de soutien. En cas d'ingestion accidentelle d'Elymbus, les informations suivantes peuvent être utiles : dans des études par voie orale de courte durée (par gavage) menées chez la souris et le rat, des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour n'ont pas induit de toxicité. Cette dose est au moins 1 100 fois supérieure à l'ingestion accidentelle de la totalité du contenu d'une boîte d'Elymbus (30 récipients unidoses de 0,3 g ; 9 g) par un enfant de 10 kg.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments ophtalmologiques, analogues des prostaglandines, code ATC : S01EE03.

Mécanisme d'action

Le bimatoprost réduit la pression intraoculaire chez l'homme en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par le trabeculum et en améliorant l'écoulement uvéoscléral. La réduction de la pression intraoculaire débute environ 4 heures après la première administration et l'effet maximal est obtenu en 8 à 12 heures environ. L'effet est maintenu pendant au moins 24 heures.

Le bimatoprost est un agent hypotenseur oculaire puissant. Il s'agit d'un prostamide synthétique, structuellement apparenté à la prostaglandine $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), qui n'agit pas par l'intermédiaire de récepteurs aux prostaglandines connus. Le bimatoprost imite de manière sélective les effets de substances biosynthétiques appelées prostamides. La structure du récepteur aux prostamides, cependant, n'a pas encore été identifiée.

Efficacité et sécurité cliniques

Un essai clinique de phase III, multicentrique, randomisé, d'une durée de 3 mois, à insu de l'investigateur, a comparé l'efficacité et la sécurité d'Elymbus sans conservateur avec celles d'un collyre de référence en solution contenant 0,1 mg/ml de bimatoprost, avec conservateur, afin de réduire la pression intraoculaire chez 485 patients atteints d'un glaucome ou d'hypertension oculaire. Au cours de l'étude, les patients se sont rendus à deux visites après la randomisation (semaine 6 et semaine 12). L'âge moyen des participants à l'étude était de 63,4 ans (plage de 30 à 91 ans). L'étude a été conçue afin de mettre en évidence la non-infériorité d'Elymbus par rapport au produit de référence contenant 0,1 mg/ml de bimatoprost, les deux produits étant administrés une fois par jour, le soir. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la variation de la pression intraoculaire moyenne par rapport à la valeur initiale à trois moments différents (08h00, 10h00 et 16h00) à la semaine 12. La marge de non-infériorité appliquée était une différence de la pression intraoculaire moyenne $\leq 1,5$ mmHg à tous les moments d'évaluation. Elymbus a montré des réductions cliniquement significatives de la pression intraoculaire à tous les moments d'évaluation et était non inférieur au produit de référence contenant 0,1 mg/ml de bimatoprost (**tableau 1**).

Tableau 1. Pression intraoculaire moyenne (mmHg) par visite et moment d'évaluation et différence moyenne ajustée (Elymbus-produit de référence contenant 0,1 mg/ml de bimatoprost) pour le pire œil (groupe mITT)

Visites et moments d'évaluation		Elymbus		Bimatoprost 0,1 mg/ml (produit de référence)		Différence mmHg $\pm$ SE (IC à 95 %) Elymbus– Bimatoprost 0,1 mg/ml (produit de référence)
		N	mmHg $\pm$ SD	N	mmHg $\pm$ SD	
Début de l'étude (J1)	08h00	229	24,66 $\pm$ 2,18	240	24,59 $\pm$ 2,05	
	10h00	229	24,21 $\pm$ 2,43	240	24,13 $\pm$ 2,36	
	16h00	229	23,81 $\pm$ 2,66	240	23,50 $\pm$ 2,84	
Semaine 12	08h00	221	14,98 $\pm$ 2,60	228	15,15 $\pm$ 2,46	-0,17 $\pm$ 0,23 (-0,62 ; 0,28)
	10h00	218	14,82 $\pm$ 2,50	227	14,93 $\pm$ 2,37	-0,15 $\pm$ 0,22 (-0,58 ; 0,27)
	16h00	219	14,82 $\pm$ 2,44	227	14,95 $\pm$ 2,30	-0,19 $\pm$ 0,22 (-0,61 ; 0,23)

IC = intervalle de confiance ; N = nombre de patients avec données évaluables ; mITT = population en intention de traiter modifiée ; SD = écart type ; SE = erreur type

Au cours de l'étude d'une durée de 3 mois, aucun événement indésirable n'a été identifié en association avec Elymbus, hormis ceux déjà documentés avec le produit de référence contenant 0,1 mg/ml de bimatoprost. L'hyperhémie (conjonctivale et oculaire) était l'effet indésirable lié au traitement le plus fréquemment rapporté dans les deux groupes de traitement et était moins fréquente avec Elymbus (6,8 % des patients) qu'avec le produit de référence contenant 0,1 mg/ml de bimatoprost (11,2 %). L'aggravation de l'hyperhémie conjonctivale était également moins fréquente dans le groupe Elymbus que dans le groupe bimatoprost 0,1 mg/ml à la semaine 6 (20,1 % contre 29,3 %, respectivement) et à la semaine 12 (18,3 % contre 30,4 %, respectivement). Elymbus était associé à moins de symptômes oculaires subjectifs tout au long de la journée à la semaine 12 (irritation/brûlure : 12,3 % contre 19,5 % et sensation de sécheresse oculaire : 16,4 % contre 25,6 %) ainsi que de symptômes subjectifs lors de l'instillation (irritation/brûlure : 12,8 % contre 21,2 %, démangeaisons : 5,4% contre 10,4% et sensation de sécheresse oculaire : 7,3 % contre 14,3%), par rapport au produit de référence.

On dispose d'une expérience limitée de l'utilisation d'Elymbus chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert avec glaucome pseudo-exfoliatif et pigmentaire, et de glaucome chronique à angle fermé avec iridotomie patente.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Elymbus chez les enfants âgés de 0 à moins de 18 ans n'ont pas été établies.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez l'homme, des études pharmacocinétiques n'ont pas été menées avec Elymbus mais avec un collyre en solution contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost (formulation avec conservateur).

Absorption

Le bimatoprost pénètre bien dans la cornée et la sclère humaines *in vitro*. Après instillation oculaire chez l'adulte, l'exposition systémique au bimatoprost est très faible, sans accumulation dans le temps. Après l'instillation oculaire d'une goutte de 0,3 mg/ml de bimatoprost (formulation avec conservateur) une fois par jour dans les deux yeux pendant deux semaines, le pic plasmatique a été atteint 10 minutes après l'instillation et est descendu sous la limite inférieure de détection (0,025 ng/ml) 1h30 après l'instillation. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' ASC_{0-24h} étaient similaires aux jours 7 et 14, à savoir environ 0,08 ng/ml et 0,09 ng•h/ml respectivement, ce qui indique qu'une concentration stable de bimatoprost a été atteinte au cours de la première semaine d'administration ophtalmique.

Distribution

Le bimatoprost est modérément distribué dans les tissus corporels et le volume de distribution systémique à l'état d'équilibre chez l'homme était de 0,67 l/kg. Dans le sang humain, le bimatoprost est retrouvé principalement dans le plasma. La liaison du bimatoprost aux protéines plasmatiques est d'environ 88 %.

Biotransformation

Le bimatoprost est la principale entité circulante dans le sang lorsqu'il atteint la circulation systémique après instillation oculaire. Le bimatoprost subit ensuite une oxydation, une N-déméthylation et une glucuronidation aboutissant à la formation de divers métabolites.

Élimination

Le bimatoprost est principalement éliminé par excrétion rénale. Jusqu'à 67 % d'une dose administrée par voie intraveineuse à des volontaires adultes sains ont été excrétés dans l'urine et 25 % dans les selles. La demi-vie d'élimination, déterminée après administration par voie intraveineuse, était d'environ 45 minutes ; la clairance sanguine totale était de 1,5 l/h/kg.

Caractéristiques chez les patients âgés

Après une administration deux fois par jour de 0,3 mg/ml de bimatoprost (formulation avec conservateur), l' ASC_{0-24h} moyenne de 0,0634 ng•h/ml du bimatoprost chez les sujets âgés (65 ans ou plus) était significativement supérieure à celle de 0,0218 ng•h/ml chez les sujets jeunes en bonne santé. Toutefois, cette observation n'est pas cliniquement pertinente car l'exposition systémique chez les sujets âgés et les sujets jeunes est restée très faible après l'instillation oculaire. Le bimatoprost ne s'est pas accumulé dans le sang au fil du temps et le profil de sécurité était similaire chez les patients jeunes et les patients âgés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets ont été observés chez l'animal uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Des singes ayant reçu des concentrations oculaires de bimatoprost $\geq 0,3$ mg/ml par jour pendant 1 an ont présenté une augmentation de la pigmentation de l'iris et des effets périoculaires dose-dépendants réversibles, caractérisés par une proéminence du sillon supérieur et/ou du sillon inférieur et un élargissement de la fente palpébrale. L'augmentation de la pigmentation de l'iris semble être due à une stimulation accrue de la production de mélanine dans les mélanocytes et non à une augmentation du nombre de mélanocytes. Des modifications fonctionnelles ou microscopiques associées aux effets périoculaires n'ont pas été observées et le mécanisme d'action des modifications périoculaires est

inconnu.

Le bimatoprost ne s'est pas avéré mutagène ni carcinogène lors de diverses études *in vitro* et *in vivo*.

Le bimatoprost n'a pas affecté la fertilité des rats à des doses allant jusqu'à 0,6 mg/kg/jour (au moins 103 fois supérieures à l'exposition humaine prévue avec le bimatoprost 0,3 mg/ml). Dans des études sur le développement de l'embryon et du fœtus, des avortements ont été observés chez les souris et les rates, mais aucun effet sur le développement, à des doses au moins 860 ou 1 700 fois supérieures, respectivement, à l'administration de bimatoprost 0,3 mg/ml chez l'humain. Ces doses ont entraîné une exposition systémique au moins 33 ou 97 fois supérieure, respectivement, à celle prévue chez l'humain pour le bimatoprost 0,3 mg/ml. Dans des études périnatales/postnatales menées chez le rat, la toxicité maternelle a entraîné une réduction du temps de gestation, une mort fœtale et une diminution du poids corporel des petits à une dose $\geq 0,3$ mg/kg/jour (au moins 41 fois l'exposition humaine prévue avec le bimatoprost 0,3 mg/ml). Les fonctions neurocomportementales des petits n'étaient pas affectées.

Absorption oculaire

Dans des études pharmacocinétiques menées chez l'animal, les concentrations maximales d'acide de bimatoprost (principal métabolite actif) étaient atteintes 1 heure après l'instillation d'Elymbus et d'un collyre contenant 0,1 mg/ml de bimatoprost dans l'humeur aqueuse et le corps ciliaire.

Sur la base de la teneur cumulée en bimatoprost et en acides libres de bimatoprost

- La C_{max} de l'Elymbus représente 3,3 et 4 fois la C_{max} du bimatoprost 0,1 mg/ml en collyre dans l'humeur aqueuse et dans le corps ciliaire de l'iris, respectivement ; et 0,74 et 0,78 fois la C_{max} du bimatoprost 0,3 mg/ml en collyre dans l'humeur aqueuse et dans le corps ciliaire de l'iris, respectivement.
- L'ASC_{0,5-12h} d'Elymbus correspondait à 2,7 et 3,6 fois l'ASC_{0,5-12h} du collyre en solution contenant 0,1 mg/ml de bimatoprost (formulation avec conservateur) dans l'humeur aqueuse et le corps ciliaire, respectivement, et à 0,7 et 0,6 fois l'ASC_{0,5-12h} du collyre en solution contenant 0,3 mg/ml de bimatoprost (formulation avec conservateur) dans l'humeur aqueuse et le corps ciliaire, respectivement.

Toxicité oculaire

L'administration ophtalmique d'Elymbus à l'animal une fois par jour pendant 28 jours n'a pas mis en évidence d'effet toxique local ou systémique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sorbitol
Carbomère
Acétate de sodium trihydraté
Macrogol
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après l'ouverture du sachet : utiliser le récipient unidose dans un délai de 1 mois.

Après l'ouverture du récipient unidose : utiliser le récipient unidose immédiatement et le jeter après utilisation.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Conserver le récipient unidoses dans le sachet à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 récipients unidoses (LDPE) contenant 0,3 g de gel ophtalmique emballés dans un sachet (polyéthylène/aluminium/polyéthylène/PET).

Présentations : 10 (1 x 10), 30 (3 x 10) ou 90 (9 x 10) récipients unidoses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Laboratoires THEA
12 rue Louis Blériot
63100 Clermont-Ferrand
France

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE : BE661612

LU : 2023100231

- 0950601 (10*1 récipients unidoses 0,3 g)
- 0950614 (30*1 récipients unidoses 0,3 g)
- 0950628 (90*1 récipients unidoses 0,3 g)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 12/07/2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation AFMPS : 08/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (www.afmps.be)