

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Elymbus 0,1 mg/g ooggel in verpakking voor éénmalig gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g ooggel bevat 0,1 mg bimatoprost.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Ooggel.

Kleurloze opaalachtige gel.

pH: 6,9 - 7,9.

Osmolaliteit: 250-350 mosmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Verlaging van verhoogde intra-oculaire druk bij chronisch openhoekglaucoom en oculaire hypertensie bij volwassenen (als monotherapie of als aanvullende therapie op bètablokkers).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is één druppel in het (de) aangetaste oog (ogen) eenmaal daags, 's avonds toegediend. De dosis mag niet hoger zijn dan eenmaal daags, omdat frequentere toediening het verlagende effect op de intra-oculaire druk kan verminderen.

Bijzondere populaties

Patiënten met leverinsufficiëntie

Elymbus is niet onderzocht bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie en moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij dergelijke patiënten. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van milde leverziekte of abnormale alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) en/of bilirubine bij baseline, had bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing (geconserveerde formule) gedurende 24 maanden geen nadelig effect op de leverfunctie.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Elymbus is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie en moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij dergelijke patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Elymbus bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Oculair gebruik.

Het gebruik van bimatoprost bij contactlenzen is niet onderzocht. Daarom moeten de contactlenzen worden verwijderd voordat de ooggel worden ingebracht en kunnen ze na 15 minuten weer worden ingebracht.

Indien meer dan één topisch oftalmisch geneesmiddel wordt gebruikt, moeten de andere geneesmiddelen ten minste 15 minuten vóór Elymbus worden toegediend. Elymbus moet als laatste worden toegediend. Een verpakking voor eenmalig gebruik bevat voldoende ooggel voor de behandeling van beide ogen. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Dit geneesmiddel is een steriele ooggel die geen conserveermiddel bevat. De ooggel uit één individuele verpakking voor eenmalig gebruik moet onmiddellijk na opening worden gebruikt voor toediening aan het (de) aangetaste oog (ogen). Aangezien de steriliteit niet kan worden gehandhaafd nadat de individuele verpakking voor eenmalig gebruik is geopend, moet na toediening de overgebleven inhoud worden weggegooid.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd:

- om contact tussen de punt van de druppelaar en het oog of oogleden te vermijden.
- om de ooggel onmiddellijk na opening van de verpakking voor eenmalig gebruik te gebruiken en de verpakking voor eenmalig gebruik na gebruik weg te gooien.
- om de ongeopende verpakkingen voor eenmalig gebruik terug in het sachet op te bergen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oculair

Voordat de behandeling wordt gestart, moeten patiënten worden geïnformeerd over de mogelijkheid van prostaglandine-analoge periorbitopathie (PAP) en verhoogde irispigmentatie, aangezien deze zijn waargenomen tijdens behandeling met bimatoprost 0,1 mg/ml oogdruppels, oplossing (geconserveerde formule). Sommige van deze veranderingen kunnen permanent zijn en kunnen leiden tot een verminderd gezichtsveld en verschillen in uiterlijk tussen de ogen wanneer slechts één oog wordt behandeld (zie rubriek 4.8).

Cystoïd macula-oedeem werd soms gemeld ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) na behandeling met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing (geconserveerde formule). Daarom moet Elymbus met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met bekende risicofactoren voor macula-oedeem (bv. afakische patiënten, pseudofakische patiënten met een gescheurde achterste lenscapsule).

Er zijn zeldzame spontane meldingen geweest van reactivering van eerdere corneale infiltraten of oculaire infecties met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing (geconserveerde formule). Elymbus moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van significante oculaire virale infecties (bv. herpes simplex) of uveïtis/iritis.

Elymbus is niet onderzocht bij patiënten met inflammatoire oogaandoeningen, neovascuair, inflammatoir, geslotenhoekglaucoom, congenitaal glaucoom of nauwehoekglaucoom.

Huid

Er kan haargroei optreden in de zones waar Elymbus herhaaldelijk in contact komt met het huidoppervlak (zie rubriek 4.8). Daarom is het belangrijk om Elymbus volgens de instructies aan te brengen en te voorkomen dat het op de wang of andere huidgebieden loopt.

Ademhaling

Elymbus is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde ademhalingsfunctie. Hoewel er beperkte informatie beschikbaar is over patiënten met een voorgeschiedenis van astma of COPD, zijn er in de postmarketingervaring meldingen geweest van exacerbatie van astma, dyspneu en COPD, evenals meldingen van astma (zie rubriek 4.8.). De frequentie van deze symptomen is niet bekend. Patiënten met COPD, astma of een verminderde ademhalingsfunctie als gevolg van andere aandoeningen moeten met voorzichtigheid worden behandeld.

Cardiovasculair

Elymbus is niet onderzocht bij patiënten met een hartblok dat ernstiger is dan eerstegraads of ongecontroleerd congestief hartfalen. Er zijn een beperkt aantal spontane meldingen geweest van bradycardie of hypotensie met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing (geconserveerde formule) (zie rubriek 4.8). Elymbus moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die aanleg hebben voor een lage hartslag of lage bloeddruk.

Andere informatie

In studies met bimatoprost 0,3 mg/ml bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie werd aangetoond dat een frequentere blootstelling van het oog aan meer dan één dosis bimatoprost per dag het IOD-verlagende effect kan verminderen (zie rubriek 4.5). Patiënten die Elymbus samen met andere prostaglandine-analogen gebruiken dienen gecontroleerd te worden op veranderingen in hun intra-oculaire druk.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Er worden geen interacties verwacht bij de mens, aangezien systemische concentraties van bimatoprost extreem laag zijn (minder dan 0,2 ng/ml) na oculaire toediening van bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing (geconserveerde formule).

Bimatoprost wordt gebiotransformeerd door een van meerdere enzymen en routes (zie rubriek 5.2), en er werden geen effecten op hepatische geneesmiddelmetaboliserende enzymen waargenomen in preklinische studies.

In klinische studies werd bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels (geconserveerde formule) gelijktijdig gebruikt met een aantal verschillende oftalmische bètablokkers zonder aanwijzingen voor interacties.

Gelijktijdig gebruik van andere bimatoprost- en antiglaucomateuze middelen dan topische bètablokkers is niet geëvalueerd tijdens aanvullende glaucoombehandeling.

Het is mogelijk dat het IOD-verlagende effect van prostaglandine-analogen (bv. Elymbus) wordt verminderd bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie bij gebruik in combinatie met andere prostaglandine-analogen (zie rubriek 4.4.).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van bimatoprost bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond bij hoge maternotoxische doses (zie rubriek 5.3).

Elymbus mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Het is niet bekend of bimatoprost in de moedermelk wordt uitgescheiden. Dierstudies hebben uitscheiding van bimatoprost in de moedermelk aangetoond. Er moet worden beslist of borstvoeding geven, of de behandeling met Elymbus, moet worden stopgezet, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over mogelijke effecten van bimatoprost op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Elymbus heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zoals bij elke oculaire behandeling moet de patiënt, als er tijdelijk wazig zicht optreedt bij instillatie, wachten tot het zicht helder is alvorens te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld tijdens klinische onderzoeken met Elymbus. 467 patiënten werden blootgesteld aan Elymbus in klinische onderzoeken. De meest gemelde bijwerkingen met Elymbus waren conjunctivale hyperemie (11,3%), oogirritatie (10,1%), oogpruritus (6%), droog oog (5,6%), gevoel van een vreemd voorwerp in het oog (5,1%), toegenomen traanvorming (3%), oogpijn (1,5%) en voorbijgaand wazig zicht (1,5%). Tabel 1 geeft een overzicht van de bijwerkingen die met Elymbus zijn vastgesteld. De meeste waren oculair, mild en geen enkele was ernstig. Bijwerkingen geassocieerd met Elymbus worden vermeld per systeem-orgaanklasse en frequentie. Frequentie categorieën worden gedefinieerd als Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); zeer zelden ($< 1/10,000$); niet bekend (frequentie kan niet worden bepaald). Bijwerkingen worden weergegeven volgens systeem/orgaanklasse in tabel 1 in volgorde van verminderde ernst binnen elke frequentiegroep.

Tabel 1.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Oogaandoeningen	zeer vaak	conjunctivale hyperemie, oogirritatie
	vaak	oogpruritus, oogpijn, droog oog, gevoel van een vreemd lichaam in de ogen, tijdelijk wazig zicht*, traanproductie verhoogd
	soms	keratitis punctata, blefarale pigmentatie, groei van wimpers, ooglideczeem, ooglideedeem, asthenopie, niet-infectieuze conjunctivitis, blefaritis, prostaglandine-analoge periorbitopathie (inclusief ptosis), oogparesthesie, oogafscheiding, madarose, fotofobie, donker worden van de wimpers
Zenuwstelselaandoeningen	soms	duizeligheid

* tijdelijk wazig zicht na oculaire toediening van de ooggel (zie rubriek 4.7).

In een 12 maanden durende fase III klinisch onderzoek ondervond ongeveer 38% van de patiënten behandeld met bimatoprost 0,1 mg/ml oogdruppels, oplossing (geconserveerde formule) bijwerkingen. De meest voorkomende gemelde bijwerking was conjunctivale hyperemie (meestal licht tot mild en niet-inflammatoir) bij 29% van de patiënten. Ongeveer 4% van de patiënten stopte met de behandeling wegens een bijwerking in de 12 maanden durende studie.

De volgende bijwerkingen werden gemeld tijdens klinische onderzoeken met bimatoprost 0,1 mg/ml oogdruppels, oplossing (geconserveerde formule) of in de postmarketingperiode. De meeste waren oculair, licht en geen enkele was ernstig.

Tabel 2.

<u>Systeem/orgaanklasse</u>	<u>Frequentie</u>	<u>Bijwerkingen</u>
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	hypersensitiviteitsreactie met van tekenen en symptomen van oogallergie en allergische dermatitis
Zenuwstelselaandoeningen	soms	hoofdpijn
	niet bekend	duizeligheid
Oogaandoeningen	zeer vaak	conjunctivale hyperemie, prostaglandine-analoge periorbitopathie
	vaak	keratitis punctata, oogirritatie, oogpruritus, groei van

		wimpers, oogpijn, erytheem van het ooglid, ooglidpruritus
	soms	asthenopie, wazig zicht, conjunctivale stoornis, conjunctivaal oedeem, irishyperpigmentatie, madarose, ooglidoeedeem
	niet bekend	blefarale pigmentatie, macula-oedeem, droog oog, oogafscheiding, oogoeedeem, gevoel van een vreemd lichaam in de ogen, verhoogde traanproductie, oculair ongemak, fotofobie
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	hypertensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i>	niet bekend	astma, exacerbatie van astma, exacerbatie van COPD en dyspnoe
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	soms	misselijkheid
<i>Huid- en onderhuids weefsel-aandoeningen</i>	vaak	hyperpigmentatie van de huid, hypertrichose
	soms	droge huid, korstvorming op de ooglidrand, pruritus
	niet bekend	huidverkleuring (perioculair)
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	vaak	irritatie van de instillatieplaats

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:

Prostaglandine-analoge periorbitopathie (PAP)

Prostaglandine-analogen, waaronder Elymbus, kunnen periorbitale lipodystrofische veranderingen veroorzaken die kunnen leiden tot een verdieping van de ooglidsulcus, ptose, enofthalmie, ooglidretractie, involutie van dermatochalase en inferior scleral show. Veranderingen zijn doorgaans mild, kunnen reeds een maand na het starten van de behandeling met Elymbus optreden en dit kan verminderd gezichtsveld veroorzaken, zelfs zonder herkenning door de patiënt. PAP wordt ook geassocieerd met perioculaire huidhyperpigmentatie of -verkleuring en hypertrichose. Bij alle wijzigingen werd vastgesteld dat ze gedeeltelijk of volledig omkeerbaar zijn bij stopzetting of overschakelen naar alternatieve behandelingen.

Irishyperpigmentatie

Verhoogde irispigmentatie is waarschijnlijk permanent. De pigmentatieverandering is te wijten aan verhoogd melaninegehalte in de melanocyten, eerder dan aan een toename van het aantal melanocyten. De langetermijneffecten van verhoogde irispigmentatie zijn niet bekend. Veranderingen in de iriskleur waargenomen bij oftalmische toediening van bimatoprost vallen mogelijk niet op gedurende maanden tot jaren. Meestal verspreidt de bruine pigmentatie zich rond de pupil concentrisch naar de periferie van de iris en de gehele iris of delen worden bruiner. Naevi noch sproeten van de iris blijken door de behandeling te worden beïnvloed. Na 12 maanden was de incidentie van irishyperpigmentatie met bimatoprost 0,1 mg/ml oogdruppels, oplossing 0,5%. Na 12 maanden was de incidentie met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing 1,5% (zie rubriek 4.8 Tabel 3) en deze nam na 3 jaar behandeling niet toe.

In klinische studies werden meer dan 1800 patiënten behandeld met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing (geconserveerde formule). Bij het combineren van de gegevens van fase III monotherapie en toegevoegde bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing (geconserveerde formule), waren de meest voorkomende gemelde bijwerkingen:

- groei van wimpers tot 45% in het eerste jaar met afnemende incidentie van nieuwe meldingen tot 7% na 2 jaar en 2% na 3 jaar

- conjunctivale hyperemie (meestal licht tot licht en vermoedelijk niet-inflammatoir) tot 44% in het eerste jaar met een daling tot 13% na 2 jaar en 12% na 3 jaar
- oculaire pruritus bij maximaal 14% van de patiënten in het eerste jaar waarbij de incidentie van nieuwe meldingen afneemt tot 3% na 2 jaar en 0% na 3 jaar. Minder dan 9% van de patiënten stopte vanwege een bijwerking in het eerste jaar met de incidentie van bijkomende stopzettingen door patiënten van 3% op 2 en 3 jaar.

Aanvullende bijwerkingen gemeld met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing zijn weergegeven in tabel 3. De tabel bevat ook de bijwerkingen die optraden bij beide formules maar met een andere frequentie. De meeste waren oculair, licht tot matig en geen ervan was ernstig: Bij elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3.

<u>Systeem/orgaanklasse</u>	<u>Frequentie</u>	<u>Bijwerkingen</u>
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	vaak	hoofdpijn
	soms	duizeligheid
<i>Oogaandoeningen</i>	zeer vaak	oogpruritus, groei van wimpers
	vaak	corneale erosie, branderig oog, allergische conjunctivitis, blefaritis, verslechtering van de gezichtsscherpte, asthenopie, conjunctivaal oedeem, gevoel van een vreemd lichaam in het oog, droge ogen, oogpijn, fotofobie, tranen, oogafscheiding, gezichtsstoornissen/wazig zicht, verhoogde irispigmentatie, verdonkering van de wimpers
	soms	retinale bloeding, uveïtis, cystoïd macula-oedeem, iritis, blefarospasme, ooglidretractie, periorbitaal erytheem
<i>Bloedvataandoeningen</i>	vaak	hypertensie
<i>Huid- en onderhuids weefsel-aandoeningen</i>	soms	hirsutisme
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	soms	asthenie
<i>Onderzoeken</i>	vaak	leverfunctietest abnormaal

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is geen geval van overdosering gemeld en het is onwaarschijnlijk dat dit optreedt na oculaire toediening.

In geval van overdosering moet de behandeling symptomatisch en ondersteunend zijn. Als Elymbus per ongeluk wordt ingeslikt, kan de volgende informatie nuttig zijn: in kortdurend oraal onderzoek bij muizen en ratten (via gavage) veroorzaakten doses tot 100 mg/kg/dag geen toxiciteit. Deze dosis is minstens 1100 keer hoger dan de accidentele dosis van de volledige inhoud van een verpakking met Elymbus (30 x 0,3 g verpakkingen voor eenmalig gebruik; 9 g) bij een kind van 10 kg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oftalmologica, prostaglandine-analogen, ATC-code: S01EE03.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme waarmee bimatoprost de intra-oculaire druk bij mensen vermindert, bestaat uit het verhogen van de uitstroom van oogvocht doorheen het trabeculaire netvlies en het verbeteren van de uveosclerale uitstroom. De intra-oculaire druk begint te verlagen ongeveer 4 uur na de eerste toediening en het maximale effect wordt binnen ongeveer 8 tot 12 uur bereikt. De duur van het effect blijft gedurende ten minste 24 uur gehandhaafd.

Bimatoprost is een krachtig oculair hypotensief middel. Het is een synthetisch prostamide, structureel verwant aan prostaglandine $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), dat niet werkt via de bekende prostaglandine-receptoren. Bimatoprost bootst de effecten van biogesynthetiseerde stoffen, prostamiden genoemd, selectief na. De prostamide-receptor is echter nog niet structureel geïdentificeerd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een gerandomiseerd, door de onderzoeker gemaskeerd, multicenter, 3 maanden durend, klinische fase-III-onderzoek vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van Elymbus zonder conserveringsmiddelen met het geconserveerd referentieproduct bimatoprost 0,1 mg/ml oogdruppels oplossing voor het verlagen van de IOD bij 485 patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie. De patiënten woonden tijdens de studie twee post-randomisatiebezoeken bij (week 6 en week 12). De gemiddelde leeftijd van de deelnemers aan het onderzoek was 63,4 jaar (bereik 30 tot 91 jaar).

De studie was opgezet om non-inferioriteit aan te tonen van Elymbus ten opzichte van het referentieproduct bimatoprost 0,1 mg/ml, beide eenmaal daags 's avonds toegediend. Het primaire werkzaamheidseindpunt was de gemiddelde IOD-verandering ten opzichte van de baseline op 3 tijdstippen (08:00, 10:00 en 16:00) in week 12. De toegepaste non-inferioriteitsmarge was een verschil in gemiddelde IOD $\leq 1,5$ mmHg voor alle tijdpunten.

Elymbus vertoonde klinisch significante dalingen van de IOD op alle tijdpunten en was niet inferieur aan het referentieproduct bimatoprost 0,1 mg/ml (**Tabel 1**).

Tabel 1. Gemiddelde IOD (mmHg) per bezoek en tijdpunt en aangepast gemiddeld verschil (Elymbus-referentieproduct bimatoprost 0,1 mg/ml) voor het slechtere oog (mITT-set)

Onderzoeksbezoeken en tijdpunten		Elymbus		Bimatoprost 0,1 mg/ml (referentieproduct)		Verskil mmHg $\pm$ SE (95% BI) Elymbus – Bimatoprost 0,1 mg/ml (referentieproduct)
		N	mmHg $\pm$ SD	N	mmHg $\pm$ SD	
Baseline (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	
Week 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)

BI=betrouwbaarheidsinterval; N=aantal patiënten met evalueerbare gegevens; mITT=modified intent-to-treat; SD=standaarddeviatie; SE=standaardfout

Tijdens de 3 maanden durende studie werden voor Elymbus geen andere bijwerkingen vastgesteld dan deze die reeds gedocumenteerd waren met referentieproduct bimatoprost 0,1 mg/ml. Hyperemie (conjunctivaal en oculair) was de meest gemelde behandelingsgerelateerde bijwerking in beide behandelingsgroepen en kwam minder vaak voor met Elymbus (6,8% van de patiënten) dan met het referentieproduct bimatoprost 0,1 mg/ml (11,2%). Verslechtering van conjunctivale hyperemie kwam ook minder vaak voor bij de Elymbus-groep dan bij bimatoprost 0,1 mg/ml in week 6 (respectievelijk 20,1% vs 29,3%) en week 12 (respectievelijk 18,3% vs 30,4%). Elymbus werd geassocieerd met minder subjectieve oogsymptomen gedurende de dag in week 12 (irritatie/branderig gevoel: 12,3% vs. 19,5% en gevoel van droogheid in de ogen: 16,4% vs 25,6%) evenals subjectieve symptomen bij instillatie (irritatie/branderig gevoel: 12,8% vs 21,2%, jeuk: 5,4% vs. 10,4% en gevoel van droogheid in de ogen: 7,3% vs 14,3%) t.o.v. het referentieproduct.

Er is beperkte ervaring met het gebruik van Elymbus bij patiënten met openhoekglaucoom met pseudoexfoliatief en pigmentair glaucoom en chronisch geslotenhoekglaucoom met patent iridotomie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Elymbus bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische studies bij mensen zijn niet uitgevoerd met Elymbus maar met bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing (geconserveerde formule).

Absorptie

Bimatoprost dringt *in vitro* goed door in het menselijke hoornvlies en de sclera. Na oculaire toediening bij volwassenen is de systemische blootstelling van bimatoprost zeer laag, zonder accumulatie in de loop van de tijd. Na eenmaal daagse oculaire toediening van één druppel van 0,3 mg/ml bimatoprost (geconserveerde formule) aan beide ogen gedurende twee weken, bereikten de bloedconcentraties een piek binnen 10 minuten na toediening en daalden tot onder de detectielimiet (0,025 ng/ml) binnen 1,5 uur na toediening. De gemiddelde C_{max}- en AUC-waarden van 0-24 uur waren op dag 7 en 14 vergelijkbaar met respectievelijk ongeveer 0,08 ng/ml en 0,09 ng•uur/ml, wat erop wijst dat een constante bimatoprostconcentratie werd bereikt tijdens de eerste week van oculaire dosering.

Distributie

Bimatoprost wordt matig verdeeld in lichaamweefsels en het systemische distributievolume bij de mens was de steady-state 0,67 l/kg. In menselijk bloed verblijft bimatoprost voornamelijk in het plasma. De plasma-eiwitbinding van bimatoprost is ongeveer 88%.

Biotransformatie

Bimatoprost is de belangrijkste circulerende soort in het bloed zodra het de systemische circulatie bereikt na oculaire dosering. Bimatoprost ondergaat dan oxidatie, N-deethylatie en glucuronidatie om een diverse verscheidenheid aan metabolieten te vormen.

Eliminatie

Bimatoprost wordt voornamelijk geëlimineerd door renale excretie, er werd tot 67% van een intraveneuze dosis, toegediend aan gezonde volwassen vrijwilligers, uitgescheiden in de urine, 25% van de dosis werd uitgescheiden via de feces. De eliminatiehalfwaardetijd, bepaald na intraveneuze toediening, was ongeveer 45 minuten; de totale bloedklaring was 1,5 l/uur/kg.

Kenmerken bij oudere patiënten

Na tweemaal daagse toediening van 0,3 mg/ml bimatoprost (geconserveerde formule) was de gemiddelde AUC_{0-24u} waarde van 0,0634 ng•uur/ml bimatoprost bij ouderen (personen van 65 jaar of ouder) significant hoger dan 0,0218 ng•uur/ml bij jonge gezonde volwassenen. Deze bevinding is echter niet klinisch relevant aangezien de systemische blootstelling bij zowel oudere als jonge

patiënten zeer laag bleef ten opzichte van de oculaire dosering. Er was geen accumulatie van bimatoprost in het bloed na verloop van tijd en het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar bij oudere en jonge patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten in niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstellingen die geacht worden beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinisch doeleinden.

Apen die gedurende 1 jaar dagelijks oculaire bimatoprostconcentraties van $\geq 0,3$ mg/ml toegediend kregen, hadden een toename van de irispigmentatie en omkeerbare dosisgerelateerde perioculaire effecten, gekenmerkt door een prominente bovenste en/of onderste sulcus en een verbreding van de palpebrale fissuur. De verhoogde iris-pigmentatie blijkt te worden veroorzaakt door verhoogde stimulatie van de melanineproductie in melanocyten en niet door een toename van het aantal melanocyten. Er werden geen functionele of microscopische veranderingen gerelateerd aan de perioculaire effecten waargenomen en het werkingsmechanisme van de perioculaire veranderingen is onbekend.

Bimatoprost was niet mutageen of carcinogeen in een reeks *in vitro* en *in vivo* studies.

Bimatoprost verminderde de vruchtbaarheid bij ratten niet tot doses van 0,6 mg/kg/dag (ten minste 103 keer de beoogde humane blootstelling met bimatoprost 0,3 mg/ml). In embryo-/foetale ontwikkelingsstudies werd abortus wel waargenomen, maar er werden geen ontwikkelingseffecten waargenomen bij muizen en ratten bij doses die minstens 860 maal of 1700 maal hoger waren dan de dosis bij mensen met respectievelijk bimatoprost 0,3 mg/ml. Deze doses resulteerden in systemische blootstellingen van respectievelijk ten minste 33 of 97 keer hoger dan de beoogde humane blootstelling met bimatoprost 0,3 mg/ml. In peri-/postnatale onderzoeken bij ratten veroorzaakte maternale toxiciteit een kortere dracht, foetale dood en een verminderd lichaamsgewicht van de jongen bij $\geq 0,3$ mg/kg/dag (ten minste 41 keer de beoogde humane blootstelling met bimatoprost 0,3 mg/ml). De neurogedragsfuncties van nakomelingen werden niet beïnvloed.

Oculaire absorptie

In farmacokinetische onderzoeken bij dieren werden maximale concentraties bimatoprostzuur (belangrijkste actieve metabooliet) bereikt 1 uur na het aanbrengen van Elymbus en bimatoprost 0,1 mg/ml oogdruppels in zowel het oogvocht als het iris ciliair lichaam.

Op basis van het cumulatieve gehalte aan bimatoprost en bimatoprostvrij zuur vertegenwoordigt

- Elymbus C_{max} respectievelijk 3,3 en 4 keer bimatoprost 0,1 mg/ml oogdruppels, oplossing C_{max} in waterig humeur en iris ciliary body; en 0,74 en 0,78 keer bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing C_{max} in waterig humeur en iris ciliary body.
- Elymbus AUC_{0,5-12h} 2,7 en 3,6 keer bimatoprost 0,1 mg/ml oogdruppels, oplossing (geconserveerde formule) AUC_{0,5-12h} in respectievelijk oogvocht en iris ciliair lichaam; en 0,7 en 0,6 keer bimatoprost 0,3 mg/ml oogdruppels, oplossing (geconserveerde formule) AUC_{0,5-12h} in respectievelijk oogvocht en iris ciliair lichaam.

Oculaire toxiciteit

Oculaire toediening van Elymbus aan dieren eenmaal daags gedurende 28 dagen toonde geen lokaal of systemisch toxisch effect aan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sorbitol

Carbomeer

Natriumacetaat trihydraat

Macrogol
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na opening van het sachet: gebruik de verpakking voor eenmalig gebruik binnen één maand.

Na opening van de verpakking voor eenmalig gebruik: onmiddellijk gebruiken en de verpakking voor eenmalig gebruik na gebruik weggooien.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

De verpakking voor eenmalig gebruik in de sachet bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities na eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 verpakkingen voor eenmalig gebruik (LDPE) met 0,3 g ooggel worden verpakt in sachet (polyethyleen/aluminium/polyethyleen/PET).

Verpakkingsgrootten: 10 (1x10), 30 (3x10) of 90 (9x10) verpakkingen voor eenmalig gebruik.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN EEN VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Laboratoires THEA
12 rue Louis Blériot
63100 Clermont-Ferrand
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE661612

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12/07/2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum FAGG: 08/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (www.fagg.be)