

14. juli 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Elymbus, øjengel, enkeltdosisbeholder**

**0. D.SP.NR.**

32906

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Elymbus

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Et gram øjengel indeholder 0,1 mg bimatoprost.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjengel

Farveløs, opaliserende gel.

pH: 6,9-7,9.

Osmolalitet: 250-350 mosmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Reduktion af forhøjet intraokulært tryk ved kronisk åbenvinklet glaukom og okulær hypertension hos voksne (som monoterapi eller som supplerende behandling til betablokkere).

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Den anbefalede dosis er en dråbe i det/de afficerede øje/øjne en gang daglig, inddryppet om aftenen. Dosis må ikke gives mere end en gang daglig, da hyppigere inddrypning kan mindske den tryknedsættende effekt i øjet.

Særlige populationer

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Elymbus har ikke været undersøgt hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion, og behandling af disse patienter bør derfor foregå med forsigtighed. Bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, opløsning (formulering med konserveringsmiddel) havde ingen uønsket effekt på leverfunktionen efter 24 måneder hos patienter med tidligere let nedsat leverfunktion eller unormal alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og/eller bilirubin ved baseline.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Elymbus har ikke været undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion, og behandling af disse patienter bør derfor foregå med forsigtighed.

*Pædiatrisk population*

Elymbus' sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er endnu ikke klarlagt.

**Administration**

Okulær anvendelse.

Anvendelse af bimatoprost hos kontaktlinsebrugere er ikke blevet undersøgt. Kontaktlinser skal derfor tages af inden inddrypning af øjengelen. De kan tages på igen efter 15 minutter.

Hvis flere topikale øjenlægemidler anvendes, bør administration af hver enkelt ske mindst 15 minutter før Elymbus. Elymbus skal inddryppes sidst.

En enkeltdosisbeholder indeholder nok øjengel til at behandle begge øjne.

Kun til engangsbrug.

Dette lægemiddel er en steril øjengel, der ikke indeholder konserveringsmiddel. Øjengelen i en enkeltdosisbeholder skal anvendes straks efter åbning med henblik på administration i det/de afficerede øje/øjne. Da steriliteten ikke kan opretholdes, når en enkeltdosisbeholder er blevet åbnet, skal resterende indhold kasseres straks efter administration.

Patienterne skal informeres om

* at undgå kontakt mellem spidsen af beholderen og øjet eller øjenlågene.
* at anvende øjengelen straks efter første åbning af enkeltdosisbeholderen, og at kassere enkeltdosisbeholderen efter brug.
* at opbevare de uåbnede enkeltdosisbeholdere i brevet.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Okulær

Før behandlingen påbegyndes, skal patienten oplyses om muligheden for prostaglandinanalog periorbitopati (PAP) og øget irispigmentering, eftersom dette har været observeret ved behandling med bimatoprost 0,1 mg/ml øjendråber, opløsning (med konserveringsmiddel). Nogle af disse ændringer kan være permanente og kan føre til nedsat synsfelt og forskelle i øjnenes udseende, når kun det ene øje behandles (se pkt. 4.8).

Cystoidt makulaødem er rapporteret med hyppigheden ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100) efter behandling med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, opløsning (med konserveringsmiddel). Elymbus bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med kendte risikofaktorer for makulaødem (f.eks. afakiske patienter, pseudoafakiske patienter med iturevet bagerste linsekapsel).

Der har været sjældne spontane rapporter om reaktivering af tidligere cornealinfiltrat eller øjeninfektioner med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, opløsning (med konserveringsmiddel). Elymbus bør anvendes med forsigtighed hos patienter med signifikante okulære virusinfektioner (f.eks. herpes simplex) eller uveitis/iritis i anamnesen.

Elymbus har ikke været undersøgt hos patienter med inflammatoriske øjenlidelser, neovaskulær, inflammatorisk, lukketvinklet glaukom, kongenit eller snævervinklet glaukom.

Hud

Der er risiko for hårvækst på områder, hvor Elymbus øjendråber gentagne gange kommer i kontakt med huden (se pkt. 4.8). Det er derfor vigtigt at applicere Elymbus som anvist og undgå, at det løber ned på kinden eller andre hudområder.

Luftveje

Elymbus har ikke været undersøgt hos patienter med nedsat respirationsfunktion. De foreliggende oplysninger om patienter med astma eller KOL i anamnesen er begrænsede, men der er efter markedsføringen indberettet forværring af astma, dyspnø og KOL samt indberettet astma (se pkt. 4.8). Hyppigheden af disse symptomer kendes ikke. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med KOL, astma eller forringet respirationsfunktion som følge af andre tilstande.

Hjerte-karsystem

Elymbus har ikke været undersøgt hos patienter med hjerteblok mere alvorlig end første grad eller ukontrolleret hjerteinsufficiens. Der har været et begrænset antal spontane rapporter om bradykardi eller hypotension ved brug af bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, opløsning (med konserveringsmiddel) (se pkt. 4.8). Elymbus bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der er prædisponerede for langsom hjerterytme eller lavt blodtryk.

Andre oplysninger

I studier af bimatoprost 0,3 mg/ml hos patienter med glaukom eller okulær hypertension er det vist, at eksponering af øjet for mere end én dosis bimatoprost dagligt kan nedsætte den IOP-sænkende effekt (se pkt. 4.5). Patienter, der bruger Elymbus sammen med andre prostaglandinanaloger, skal monitoreres for ændringer i intraokulært tryk.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Der forventes ingen interaktion hos mennesker, da systemiske koncentrationer af bimatoprost er ekstremt lave (under 0,2 ng/ml) efter okulær dosering med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, opløsning (med konserveringsmiddel).

Bimatoprost biotransformeres af flere enzymer og ad flere baner (se pkt. 5.2), og ingen virkninger på hepatisk lægemiddel metaboliseringsenzymer er observeret i non-kliniske studier.

I kliniske studier blev bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, opløsning (med konserveringsmiddel) anvendt samtidig med et antal forskellige oftalmiske beta-blokerende øjenmidler uden tegn på interaktioner.

Samtidig anvendelse af bimatoprost og andre glaukommidler end topiske betablokkere er ikke evalueret under supplerende glaukombehandling.

Der er en risiko for, at den IOP-sænkende effekt af prostaglandinanaloger (f.eks. Elymbus) nedsættes hos patienter med glaukom eller okulær hypertension, hvis de bruges sammen med andre prostaglandinanaloger (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af bimatoprost hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved høje toksiske doser hos mater (se pkt. 5.3).

Elymbus bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Det vides ikke, om bimatoprost udskilles i human mælk. Dyreforsøg har vist udskillelse af bimatoprost i mælk. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Elymbus seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om bimatoprosts virkning på fertiliteten hos mennesker.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Elymbus påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ligesom med enhver øjenbehandling skal patienten, hvis synet bliver sløret efter administration, vente med at køre bil og betjene maskiner, til synet er klart igen.

**4.8 Bivirkninger**

I et 3-måneders klinisk fase III-studie til sammenligning af sikkerhed og virkning ved Elymbus uden konserveringsmiddel kontra referenceproduktet bimatoprost 0,1 mg/ml øjendråber, opløsning med konserveringsmiddel blev 236 patienter eksponeret for Elymbus. De hyppigst indberettede bivirkninger med Elymbus var konjunktival hyperæmi (6,8 %), øjenirritation (5,1 %), fremmedlegemefornemmelse i øjet (2,5 %), tørre øjne (2,5 %) og forbigående sløret syn (2,1 %). I tabel 1 er de bivirkninger, der blev identificeret med Elymbus i fase III-forsøget, anført. De fleste var okulære og lette, og ingen var alvorlige.

Bivirkninger i forbindelse med Elymbus er anført i henhold til systemorganklasse og hyppighed. Hyppighedskategorierne er defineret som: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) bivirkninger er anført efter systemorganklasse i tabel 1. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 1.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| *Øjne* | almindelig | konjunktival hyperæmi, øjensmerter, øjenirritation, ikkeinfektiøs konjunktivitis, fremmedlegemefornemmelse i øjet, tørre øjne, okulær pruritus, forbigående sløret syn\* |
|  | ikke almindelig | punktformig keratitis, okulær paraæstesi, øjenlågsbetændelse, tab af øjenvipper, vækst af øjenvipper, fotofobi, øget tåreflåd, mørkere øjenvipper, øjenlågspigmentering, øjenlågsødem, øjenlågseksem |
| *Nervesystemet* | ikke almindelig | svimmelhed |

\* forbigående sløret syn efter okulær administration af øjengelen (se pkt. 4.7).

I et 12-måneders klinisk fase III-studie oplevede ca. 38 % af de patienter, der blev behandlet med bimatoprost 0,1 mg/ml øjendråber, opløsninger (med konserveringsmiddel), bivirkninger. Den bivirkning, der hyppigst blev indberettet, var konjunktival hyperæmi (for det meste en antydning eller en let form, som ansås for ikke-inflammatorisk) hos 29 % af patienterne. Ca. 4 % af patienterne afbrød behandlingen på grund af bivirkninger i 12-måneders-studiet.

Følgende bivirkninger blev indberettet i kliniske studier med bimatoprost 0,1 mg/ml øjendråber, opløsning (med konserveringsmidler) eller i perioden efter markedsføring. De fleste var okulære og lette, og ingen var alvorlige.

**Tabel 2.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| *Immunsystemet* | ikke kendt | overfølsomhedsreaktion, inklusive tegn og symptomer på øjenallergi og allergisk dermatitis |
| *Nervesystemet* | ikke almindelig | hovedpine |
| ikke kendt | svimmelhed |
| *Øjne* | meget almindelig | konjunktival hyperæmi, prostaglandinanalog periorbitopati |
| almindelig | punktformig keratitis, øjenirritation, okulær pruritus, vækst af øjenvipper, øjensmerter, øjenlågserytem, øjenlågspruritus |
| ikke almindelig | astenopi, sløret syn, konjunktivitis, konjunktivalt ødem, hyperpigmentering af iris, tab af øjenvipper, øjenlågsødem |
| ikke kendt | øjenlågspigmentering, makulaødem, tørre øjne, øjenudflåd, øjenødem, fremmedlegemefornemmelse i øjet, øget tåreflåd, ubehag i øjnene, fotofobi |
| *Vaskulære sygdomme* | ikke kendt | hypertension |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | ikke kendt | astma, forværring af astma, forværring af KOL og dyspnø |
| *Mave-tarm-kanalen* | ikke almindelig | kvalme |
| *Hud og subkutane væv* | almindelig | hyperpigmentering af hud, hypertrikose |
| ikke almindelig | tør hud, skorpedannelse på kanterne af øjenlågene, pruritus |
| ikke kendt | misfarvning af huden (periokulær) |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | almindelig | irritation på administrationsstedet |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Prostaglandinanalog periorbitopati (PAP)*

Prostaglandinanaloger inklusive Elymbus kan inducere periorbitale lipodystrofiske forandringer, som kan føre til fordybning af øjenlågets sulcus, ptose, enoftalmi, øjenlågsretraktion, involution af dermatochalase og synlig inferior sclera. Forandringerne er typisk milde og kan opstå så tidligt som en måned efter påbegyndelse af behandling med Elymbus og kan medføre nedsat synsfelt, også uden at patienten lægger mærke til det. PAP er også forbundet med periokulær hudhyperpigmentering eller misfarvning og hypertrikose. Alle forandringer er blevet set at være delvist eller fuldt reversible efter seponering eller skift til alternative behandlinger.

*Irishyperpigmentering*

Den øgede irispigmentering er sandsynligvis permanent. Ændringen i pigmentering skyldes øget melaninindhold i melanocytterne snarere end en stigning i antallet af melanocytter. Virkningerne af øget irispigmentering på langt sigt kendes ikke. De farveændringer i iris, der ses ved administration af bimatoprost i øjet, vil muligvis først blive synlige efter adskillige måneder til år. Typisk breder den brune pigmentering omkring pupillen sig koncentrisk mod periferien af iris, og hele iris eller dele deraf bliver mere brunlig. Hverken naevi eller fregner i iris synes at blive påvirket af behandlingen. Efter 12 måneder var incidensen af irishyperpigmentering med bimatoprost 0,1 mg/ml øjendråber, opløsning, 0,5 %. Efter 12 måneder var incidensen med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, opløsning, 1,5 % (se pkt. 4.8 tabel 3), og den steg ikke ved behandling i 3 år.

I kliniske studier er over 1.800 patienter blevet behandlet med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, opløsning (med konserveringsmiddel). Efter kombination af data fra fase III monoterapi og supplerende behandling med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, opløsning, var de hyppigst indberettede bivirkninger:

* vækst af øjenvipper hos op til 45 % i løbet af det første år, hvorefter incidensen af nye indberetninger faldt til 7 % efter 2 år og 2 % efter 3 år
* konjunktival hyperæmi (for det meste en antydning eller en let form, som anses for ikke-inflammatorisk) hos op til 44 % i løbet af det første år, hvorefter incidensen af nye indberetninger faldt til 13 % efter 2 år og 12 % efter 3 år
* okulær pruritus hos op til 14 % af patienterne i løbet af det første år, hvorefter incidensen af nye indberetninger faldt til 3 % efter 2 år og 0 % efter 3 år. Mindre end 9 % af patienterne ophørte med brugen af øjenmidlet på grund af en bivirkning i løbet af det første år, hvorefter incidensen af yderligere patienter, der ophørte med behandlingen, faldt til 3 % efter såvel 2 som 3 år.

Yderligere bivirkninger, der blev indberettet med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, opløsning, vises i tabel 3. Tabellen inkluderer også de bivirkninger, der forekom ved begge styrker, men med forskellig hyppighed. De fleste var okulære, lette til moderate, og ingen var alvorlige: Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 3.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| *Nervesystemet* | almindelig | hovedpine |
| ikke almindelig | svimmelhed |
| *Øjne* | meget almindelig | okulær pruritus, vækst af øjenvipper |
| almindelig | corneaerosion, brænden i øjet, allergisk konjunktivitis, blepharitis, dårligere skarpsyn, astenopi, konjunktivalt ødem, fornemmelse af fremmedlegeme i øjet, tørre øjne, øjensmerter, fotofobi, tåreflåd, øjenudflåd, visuelle forstyrrelser/sløret syn, øget irispigmentering, mørke øjenvipper |
| ikke almindelig | nethindeblødning, uveitis, cystoidt makulaødem, iritis, blefarospasme, øjenlågsretraktion, periorbitalt erytem |
| *Vaskulære sygdomme* | almindelig | hypertension |
| *Hud og subkutane væv* | ikke almindelig | hirsutisme |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | ikke almindelig | asteni |
| *Undersøgelser* | almindelig | abnorme leverfunktionsprøver |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering, og det er usandsynligt, at der vil opstå overdosering efter okulær anvendelse.

I tilfælde af overdosering skal behandlingen være symptomatisk og støttende. Såfremt Elymbus ved et uheld indtages, kan følgende informationer være nyttige: i kortvarige perorale rotte- og musestudier (via sonde) fremkaldte doser på op til 100 mg/kg/dag ikke nogen toksicitet. Denne dosis er mindst 1100 gange højere end den ved et uheld indtagne dosis af en hel pakning med Elymbus (30×0,3 g enkeltdosisbeholdere, 9 g) hos et barn, der vejer 10 kg.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Oftalmologica, prostaglandin-analoger, ATC-kode: S01EE03.

Virkningsmekanisme

Den virkningsmekanisme, hvorved bimatoprost nedsætter det intraokulære tryk hos mennesker er ved at øge kammervandsafløbet gennem trabekelværket og øge det uveosclerale afløb. Nedsættelsen af det intraokulære tryk indtræder ca. 4 timer efter første administration, og maksimal virkning opnås efter ca. 8-12 timer. Virkningsvarigheden opretholdes i mindst 24 timer.

Bimatoprost er et middel med potent okulær hypotensiv aktivitet. Det er et syntetisk prostamid, som i strukturen ligner prostaglandin F2α (PGF2α), og som ikke virker gennem nogen kendte prostaglandinreceptorer. Bimatoprost efterligner selektivt virkningen af nyopdagede biosyntetiske substanser, som kaldes prostamider. Prostamidreceptorens struktur er imidlertid endnu ikke bestemt.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et randomiseret, investigator-maskeret, klinisk fase III-multicenterforsøg med en varighed på 3 måneder sammenlignede virkning og sikkerhed ved Elymbus uden konserveringsmiddel kontra referenceproduktet bimatoprost 0,1 mg/ml øjendråber, opløsning, med konserveringsmiddel til reduktion af IOP hos 485 patienter med glaukom eller okulær hypertension. Patienterne mødte op til to besøg efter randomisering (uge 6 og uge 12) i løbet af studiet. Deltagernes gennemsnitsalder var 63,4 år (interval 30 til 91 år).

Studiet var designet til at vise Elymbus' non-inferioritet i forhold til bimatoprost 0,1 mg/ml-referenceproduktet. Begge produkter doseredes en gang daglig om aftenen. Det primære virkningsendepunkt var gennemsnitlig ændring i IOP i forhold til baseline på 3 tidspunkter (kl. 08.00, 10.00 og 16.00) i uge 12. Margenen for non-inferioritet var en forskel i gennemsnitligt IOP ≤ 1,5 mmHg for alle tidspunkter.

Der blev vist klinisk signifikante reduktioner i IOP med Elymbus på alle tidspunkter, og det var non-inferiort i forhold til bimatoprost 0,1 mg/ml-referenceproduktet (**tabel 1**).

**Tabel 1.** Gennemsnitlig IOP (mmHg) efter besøg og tidspunkt samt justeret gennemsnitlig forskel (Elymbus-bimatoprost 0,1 mg/ml-referenceproduktet) for det værste øje (mITT-sæt)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Studiebesøg og tidspunkter** | | **Elymbus** | | **Bimatoprost 0,1 mg/ml (referenceprodukt)** | | **Forskel mmHg±SE (95 % CI) Elymbus – Bimatoprost 0,1 mg/ml (referenceprodukt)** |
| **N** | **mmHg±SD** | **N** | **mmHg±SD** |  |
| Baseline (D1) | 08.00 | 229 | 24,66±2,18 | 240 | 24,59±2,05 |  |
|  | 10.00 | 229 | 24,21±2,43 | 240 | 24,13±2,36 |  |
|  | 16.00 | 229 | 23,81±2,66 | 240 | 23,50±2,84 |  |
| Uge 12 | 08.00 | 221 | 14,98±2,60 | 228 | 15,15±2,46 | -0,17±0,23 (-0,62; 0,28) |
|  | 10.00 | 218 | 14,82±2,50 | 227 | 14,93±2,37 | -0,15±0,22 (-0,58; 0,27) |
|  | 16.00 | 219 | 14,82±2,44 | 227 | 14,95±2,30 | -0,19±0,22 (-0,61; 0,23) |

CI = konfidensinterval; N = antal patienter med evaluerbare data; mITT = modificeret intent-to-treat; SD = standardafvigelse; SE = standardfejl

I løbet af studiets varighed på 3 måneder blev der ikke identificeret nogen bivirkninger for Elymbus udover dem, der allerede var dokumenteret med bimatoprost 0,1 mg/ml-referenceproduktet. Hyperæmi (konjunktival og okulær) var den mest almindeligt rapporterede behandlingsrelaterede bivirkning i begge behandlingsgrupper og var mindre almindelig med Elymbus (6,8 % af patienterne) end med bimatoprost 0,1 mg/ml-referenceproduktet (11,2 %). Forværring af konjunktival hyperæmi var også mindre almindelig i Elymbus-gruppen sammenlignet med bimatoprost 0,1 mg/ml-gruppen i uge 6 (henholdsvis 20,1 % *vs.* 29,3) og uge 12 (henholdsvis 18,3 % *vs.* 30,4 %). Elymbus var forbundet med færre subjektive okulære symptomer gennem hele dagen i uge 12 (irritation/svie: 12,3 % *vs.* 19,5 % og tørre øjne: 16,4 % *vs.* 25,6 %) samt subjektive symptomer efter administration (irritation/svie: 12,8 % *vs.* 21,2 %, kløe: 5,4 % *vs.* 10,4 % og tørre øjne: 7,3 % *vs.* 14,3 %) sammenlignet med referenceproduktet.

Der er begrænsede erfaringer med anvendelse af Elymbus hos patienter med åbenvinklet glaukom med pseudoeksfoliativt og pigmentært glaukom og kronisk vinkel-lukket glaukom med åben iridotomi.

Pædiatrisk population

Elymbus' sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 og op til 18 år er endnu ikke klarlagt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der er ikke udført farmakokinetiske studier hos mennesker med Elymbus, men med bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, opløsning (med konserveringsmiddel).

Absorption

Bimatoprost gennemtrænger human cornea og sclera *in vitro*. Efter okulær administration hos voksne er den systemiske eksponering for bimatoprost meget lav med ingen akkumulering over tid. Efter okulær administration af en dråbe 0,3 mg/ml bimatoprost (med konserveringsmiddel) én gang daglig i begge øjne i to uger toppede blodkoncentrationer inden for 10 minutter efter dosering og faldt til under den laveste påviselige grænse (0,025 ng/ml) inden for 1,5 time efter dosering. Cmax og AUC 0-24t middelværdier var nogenlunde de samme på dag 7 og 14 med henholdsvis ca. 0,08 ng/ml og 0,09 ng•t/ml, hvilket angiver, at en stabil bimatoprostkoncentration blev opnået i løbet af den første uge af okulær dosering.

Fordeling

Bimatoprost fordeles moderat i legemsvæv, og det systemiske fordelingsvolumen hos mennesker ved stabil tilstand var 0,67 l/kg. I humant blod findes bimatoprost hovedsagelig i plasma. Plasmaproteinbindingen af bimatoprost er ca. 88 %.

Biotransformation

Bimatoprost er den vigtigste cirkulerende art i blodet, ved den systemiske cirkulation efter okulær dosering. Bimatoprost gennemgår oxydering, N-deethylering og glucuronisering for at danne en række forskellige metabolitter.

Elimination

Bimatoprost elimineres primært ved udskillelse via nyrerne, op til 67 % af en intravenøs dosis administreret til raske frivillige studiepersoner blev udskilt i urinen, 25 % af dosen blev udskilt via fæces. Elimineringshalveringstiden, bestemt efter intravenøs administration, var ca. 45 minutter, den totale blod-clearance var 1,5 l/t/kg.

Egenskaber hos ældre patienter

Efter en dosis to gange om dagen med bimatoprost 0,3 mg/ml (med konserveringsmiddel) var den gennemsnitlige AUC0-24t-værdi på 0,0634 ng•t/ml bimatoprost hos ældre (studiepersoner over 65 år) signifikant højere end værdien på 0,0218 ng•t/ml hos unge raske voksne. Dette resultat er dog ikke klinisk relevant, da systemisk eksponering hos både ældre og unge studiepersoner er meget lav ved okulær dosering. Der var ingen akkumulering af bimatoprost i blodet over tid, og sikkerhedsprofilen var nogenlunde den samme hos ældre og unge patienter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I non-kliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Hos aber, som fik okulært bimatoprost i koncentrationer på ≥ 0,3 mg/ml daglig i 1 år, sås en stigning i irispigmentering og reversibel dosisafhængig periokulær virkning, som var karakteriseret ved prominent øvre og/eller nedre sulcus og udvidelse af øjenspalten. Tilsyneladende skyldes stigningen i irispigmentering øget stimulation af melaninproduktion i melanocytter og ikke en stigning i melanocyttallet. Der er ikke observeret funktionsmæssige eller mikroskopiske ændringer med relation til de periokulære virkninger, og virkningsmekanismen bag de periokulære forandringer kendes ikke.

I en række *in vitro*- og *in vivo*-studier udviste bimatoprost hverken mutagen eller karcinogen aktivitet.

Bimatoprost nedsatte ikke fertiliteten hos rotter, der fik doser op til 0,6 mg/kg/døgn (mindst 103 gange den tilsigtede humane eksponering med bimatoprost 0,3 mg/ml). I embryo/føtale udviklingsstudier hos mus og rotter blev der ved doser af bimatoprost 0,3 ml/ml, der var henholdsvis mindst 860 og 1.700 gange højere end de humane doser, observeret aborter, men ingen påvirkning af udviklingen. Disse doser af bimatoprost 0,3 mg/ml medførte systemisk eksponering, som var henholdsvis mindst 33 og 97 gange højere end den tilsigtede humane eksponering. I peri- og postnatale studier med rotter bevirkede toksicitet hos moderdyret nedsat drægtighedsperiode, fosterdød og nedsat legemsvægt hos ungerne ved doser af bimatoprost 0,3 mg/ml på ≥ 0,3 mg/kg/døgn (mindst 41 gange den tilsigtede humane eksponering). Ungernes nerveadfærdsfunktion blev ikke påvirket.

Okulær absorption

I farmakokinetiske dyreforsøg blev maksimale koncentrationer af bimatoprostsyre (den vigtigste aktive metabolit) nået 1 time efter administration af Elymbus og bimatoprost 0,1 mg/ml øjendråber i både kammervand og iris corpus ciliare.

Baseret på det kumulative indhold af bimatoprost og bimatoprosts fri syre:

* repræsenterede Elymbus Cmax 3,3 og 4 gange bimatoprost 0,1 mg/ml øjendråber, opløsning Cmax i henholdsvis kammervand og iris corpus ciliare, og 0,74 og 0,78 gange bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, opløsning Cmax i henholdsvis kammervand og iris corpus ciliare
* repræsenterede Elymbus AUC0,5-12t 2,7 og 3,6 gange bimatoprost 0,1 mg/ml øjendråber, opløsning (med konserveringsmiddel) AUC0,5-12t i henholdsvis kammervand og iris corpus ciliare og 0,7 og 0,6 gange bimatoprost 0,3 mg/ml øjendråber, opløsning (med konserveringsmiddel) AUC0.5-12h i henholdsvis kammervand og iris corpus ciliare.

Okulær toksicitet

Okulær administration af Elymbus til dyr en gang daglig i 28 dage viste ingen lokal eller systemisk toksisk virkning.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Sorbitol

Carbomer

Natriumacetattrihydrat

Macrogol

Natriumhydroxid (til justering af pH-værdi)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter åbning af brevet

Enkeltdosisbeholderen skal anvendes inden for 1 måned.

Efter åbning af enkeltdosisbeholderen

Enkeltdosisbeholderen skal anvendes straks og kasseres efter brug.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevarings­temperaturen.

Opbevar enkeltdosisbeholderen i brevet for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

10 LDPE enkeltdosisbeholdere med 0,3 g øjengel pakket i et brev (polyethylen/aluminium/polyethylen/PET).

Pakningsstørrelser: 10 (1×10), 30 (3× 10) og 90 (9×10) enkeltdosisbeholdere.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Laboratoires THEA

12 rue Louis Blériot

63100 Clermont-Ferrand

Frankrig

**Repræsentant**

Thea Nordic AB

Storgatan 55

703 63 Örebro

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67492

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. juli 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-