SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Elymbus 0,1 mg/g gel za oko u jednodoznom spremniku

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan g gela za oko sadrži 0,1 mg bimatoprosta.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gel za oko.
Bezbojni opalescentni gel.
pH: 6,9 – 7,9.
Osmolalnost: 250 – 350 mosmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Snižavanje povišenog intraokularnog tlaka kod odraslih s kroničnim glaukomom otvorenog kuta i okularnom hipertenzijom (kao monoterapija ili kao dodatna terapija uz beta-blokatore).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje
Preporučena doza je jedna kap u zahvaćeno oko (oči) jedanput dnevno, primijenjena navečer. Doza jedanput dnevno ne smije se prekoračiti jer češća primjena može smanjiti učinak snižavanja intraokularnog tlaka.

Posebne populacije
Bolesnici s oštećenjem jetre
Elymbus nije ispitivan kod bolesnika s umjerenim do teškim jetrenim oštećenjem i stoga se treba primjenjivati s oprezom kod tih bolesnika. Kod bolesnika s anamnezom blage jetrene bolesti ili abnormalne razine alanin-aminotransferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST) i/ili bilirubina na početku liječenja, otopina bimatoprost 0,3 mg/ml kapi za oko (formulacija s konzervansom) nije imala štetni učinak na funkciju jetre tijekom 24 mjeseca.

Bolesnici s oštećenjem bubrega
Elymbus nije ispitivan kod bolesnika s bubrežnim oštećenjem i stoga se treba primjenjivati s oprezom kod tih bolesnika.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Elymbus u djece u dobi od 0 do 18 godina nije još ustanovljena.

Način primjene
Za oko.
Primjena bimatoprosta nije ispitivana u osoba koje nose kontaktne leće. Stoga je prije primjene gela za oko potrebno ukloniti kontaktne leće i mogu se ponovno staviti nakon 15 minuta.

HALMED
28 - 08 - 2026
ODOBRENO

Ako se koristi više od jednog lokalnog oftalmološkog lijeka, treba ih primijeniti najmanje 15 minuta prije Elymbusa. Elymbus treba ukapati posljednji.
Jednodozni spremnik sadrži dovoljno gela za liječenje oba oka.
Samo za jednokratnu uporabu.
Ovaj lijek je sterilni gel za oko koji ne sadrži konzervans. Gel za oko iz jednog pojedinačnog jednodoznog spremnika treba odmah nakon otvaranja primijeniti u zahvaćeno oko (oči). Budući da se sterilnost ne može održati nakon otvaranja pojedinačnog jednodoznog spremnika, sav preostali sadržaj mora se baciti odmah nakon primjene.

Bolesnike treba uputiti:
- da vrhom kapaljke ne dodiruju oko ili kapke.
- da upotrijebe gel za oko odmah nakon prvog otvaranja jednodoznog spremnika i da bace jednodozni spremnik nakon uporabe.
- da čuvaju neotvorene jednodozne spremnike u vrećici.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oči
Prije početka liječenja, treba informirati bolesnike o mogućnosti periorbitopatije povezane s analozima prostaglandina (engl. *prostaglandin analogue periorbitopathy*, PAP) i povećane pigmentacije šarenice, jer su te promjene opažene tijekom liječenja otopinom bimatoprosta 0,1 mg kapi za oko (formulacija s konzervansom). Neke od tih promjena mogu biti trajne i mogu dovesti do poremećaja vidnog polja i različitog izgleda očiju ako se liječi samo jedno oko (vidjeti dio 4.8).

Manje često je prijavljen cistoidni makularni edem (≥1/1000 do <1/100) nakon liječenja otopinom bimatoprost 0,3 mg/ml kapi za oko (formulacija s konzervansom). Stoga Elymbus treba koristiti s oprezom kod bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za razvoj makularnog edema (npr. bolesnici s afakijom, pseudofakijom s pokidanom stražnjom kapsulom leće).

Bilo je nekoliko rijetkih spontanih izvješća o ponovnoj aktivaciji prethodnih rožničnih infiltrata ili očnih infekcija s otopinom bimatoprost 0,3 mg/ml kapi za oko (formulacija s konzervansom). Elymbus treba koristiti s oprezom kod bolesnika s anamnezom značajnih virusnih infekcija oka (npr. herpes simpleks) ili uveitisa/iritisa.

Elymbus nije ispitan kod bolesnika s upalnim stanjima oka, neovaskularnim, upalnim, kongenitalnim glaukomom te glaukomom zatvorenog ili uskog kuta.

Koža
Postoji mogućnost rasta dlaka u područjima u kojima površina kože opetovano dolazi u kontakt s lijekom Elymbus (vidjeti dio 4.8). Stoga je važno Elymbus primjenjivati na način kako je objašnjeno kako bi se izbjeglo njegovo curenje po obrazima ili drugim područjima kože.

Dišni sustav
Elymbus nije ispitivan kod bolesnika s oštećenom funkcijom dišnog sustava. Iako su dostupni podaci o bolesnicima s astmom i KOPB-om u anamnezi ograničeni, postoje izvješća o egzacerbaciji astme, dispneje i KOPB-a, kao i izvješća o astmi nakon što je lijek stavljen u promet (vidjeti dio 4.8). Učestalost ovih simptoma nije poznata. Stoga je potreban oprez u bolesnika s KOPB-om, astmom ili kompromitiranom respiratornom funkcijom zbog drugog uzroka.

Kardiovaskularni sustav
Elymbus nije ispitivan kod bolesnika sa srčanim blokom težim od prvog stupnja ili nekontroliranom kongestivnom srčanom insuficijencijom. Bilo je nekoliko spontanih izvješća o bradikardiji ili hipotenziji

HALMED
28 - 08 - 2026
ODOBRENO

s otopinom bimatoprost 0,3 mg/ml kapi za oko (formulacija s konzervansom) (vidjeti dio 4.8). Elymbus je potrebno primjenjivati s oprezom kod bolesnika s predispozicijom za spore otkucaje srca ili nizak krvni tlak.

Ostale informacije
U ispitivanjima bimatoprosta 0,3 mg/ml u bolesnika s glaukomom ili povišenim očnim tlakom, ustanovljeno je da češće izlaganje oka više nego jednoj dozi bimatoprosta dnevno može smanjiti njegovu učinkovitost u snižavanju intraokularnog tlaka (vidjeti dio 4.5). U bolesnika koji koriste Elymbus s drugim analozima prostaglandina potrebno je nadzirati promjene njihovog očnog tlaka.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Interakcije se ne očekuju kod ljudi jer su sistemske koncentracije bimatoprosta izuzetno niske (manje od 0,2 ng/ml) nakon okularne primjene otopine bimatoprost 0,3 mg/ml kapi za oko (formulacija s konzervansom).
Bimatoprost se biotransformira preko mnogih enzima i puteva razgradnje (vidjeti dio 5.2); u nekliničkim ispitivanjima nisu zabilježeni učinci na jetrene enzime koji metaboliziraju lijekove.

U kliničkim ispitivanjima otopina bimatoprost 0,3 mg/ml kapi za oko (formulacija s konzervansom) primijenjena je istovremeno s raznim drugim oftalmološkim beta-blokatorima i nije bilo dokaza o interakcijama.

Tijekom kombiniranog liječenja glaukoma nije ispitana istovremena primjena bimatoprosta i tvari koje se koriste u liječenju glaukoma a koje su drukčije od topikalnih beta-blokatora.

Postoji mogućnost smanjivanja učinka analoga prostaglandina (npr. Elymbusa) na snižavanje očnog tlaka u bolesnika s glaukomom ili povišenim intraokularnim tlakom kada se koriste s drugim analozima prostaglandina (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Ne postoje adekvatni podaci o primjeni bimatoprosta kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri visokim maternotoksičnim dozama (vidjeti dio 5.3).
Elymbus se ne bi trebao koristiti tijekom trudnoće osim ako je to izričito neophodno.

Dojenje
Nije poznato izlučuje li se bimatoprost u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su izlučivanje bimatoprosta u mlijeko životinja u laktaciji. Potrebno je donijeti odluku hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Elymbus uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost
Nema podataka o utjecaju bimatoprosta na plodnost ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Elymbus zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kao i kod svake druge terapije oka, ako se nakon primjene pojavi prolazna zamagljenost vida, bolesnik treba pričekati da se vid popravi prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sljedeće nuspojave prijavljene su tijekom kliničkih ispitivanja lijeka Elymbus. 467 bolesnika bilo je

HALMED
28 - 08 - 2026
ODOBRENO

izloženo lijeku Elymbus tijekom kliničkih ispitivanja.
Najčešće prijavljene nuspojave s lijekom Elymbus bile su hiperemija konjunktive (11,3%), iritacija oka (10,1%), svrbež oka (6%), suhoća oka (5,6%), osjećaj stranog tijela u oku (5,1%), pojačano suzenje (3%), bol u oku (1,5%) i prolazno zamagljen vid (1,5%). Tablica 1 navodi nuspojave zabilježene s lijekom Elymbus. Većina njih se pojavila u očima; bile su blage, a nijedna ozbiljne prirode.

Nuspojave povezane s lijekom Elymbus navedene su prema organskim sustavima i učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥1/100 do <1/10); manje često (≥1/1000 do <1/100); rijetko (≥1/10 000 do <1/1000); vrlo rijetko (<1/10 000); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Tablica 1.

Klasifikacija organskog sustava	**Učestalost**	**Nuspojava**
Poremećaji oka	vrlo često	hiperemija konjunktive, iritacija oka
	često	svrbež oka, bol u oku, suho oko, osjećaj stranog tijela u oku, prolazno zamagljen vid*, pojačano suzenje
	manje često	točkasti keratitis, blefaralna pigmentacija, rast trepavica, ekcem kapaka, edem kapaka, astenopija, neinfektivni konjunktivitis, , blefaritis, periorbitopatija povezana s analozima prostaglandina (uključujući ptozu), parestezija oka, iscjedak iz oka, madaroza, fotofobija, tamnjenje trepavica
Poremećaji živčanog sustava	manje često	omaglica

*prolazno zamagljen vid nakon okularne primjene gela za oko (vidjeti dio 4.7).

U 12-mjesečnom kliničkom ispitivanju faze III, približno 38% bolesnika liječenih otopinom bimatoprost 0,1 mg/ml kapi za oko (formulacija s konzervansom) imalo je nuspojave. Najčešća prijavljena nuspojava bila je hiperemija konjunktive (uglavnom u tragovima ili u blagom obliku i neupalne prirode), i to u 29% bolesnika. Približno 4% bolesnika prekinulo je terapiju zbog neke nuspojave u 12-mjesečnom ispitivanju.

Sljedeće nuspojave prijavljene su tijekom kliničkih ispitivanja otopine bimatoprost 0,1 mg/ml kapi za oko (formulacija s konzervansom) ili nakon stavljanja lijeka na tržište. Većina njih se pojavila u očima; bile su blage, a nijedna ozbiljne prirode.

Tablica 2.

Klasifikacija organskog sustava	**Učestalost**	**Nuspojava**
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	reakcija preosjetljivosti uključujući znakove i simptome alergije oka i alergijskog dermatitisa
Poremećaji živčanog sustava	manje često	glavobolja
	nepoznato	omaglica
Poremećaji oka	vrlo često	hiperemija konjunktive, periorbitopatija povezana s analozima prostaglandina

HALMED
28 - 08 - 2026
ODOBRENO

	često	točkasti keratitis, iritacija oka, svrbež oka, rast trepavica, bol u oku, eritem kapka, svrbež kapka
	manje često	astenopija, zamagljen vid, poremećaj konjunktive, edem konjunktive, hiperpigmentacija šarenice, madaroza, edem kapka
	nepoznato	blefaralna pigmentacija, makularni edem, suho oko, iscjedak iz oka, edem oka, osjećaj stranog tijela u oku, pojačano suzenje, osjećaj nelagode u oku, fotofobija
Krvožilni poremećaji	nepoznato	hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	nepoznato	astma, egzacerbacija astme, egzacerbacija KOPB-a i dispneja
Poremećaji probavnog sustava	manje često	mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	hiperpigmentacija kože, hipertrihoza
	manje često	suha koža, kraste po rubu kapka, svrbež
	nepoznato	diskoloracija kože (periokularno)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	nadraženost na mjestu ukapavanja

Opis odabranih nuspojava

Periorbitopatija povezana s analozima prostaglandina (PAP)
Analozi prostaglandina, uključujući Elymbus, mogu izazvati periorbitalne lipodistrofične promjene koje mogu prouzročiti produbljenje brazde kapka, ptozu, enoftalmus, povlačenje kapka, involuciju dermatohalaze i inferiorno vidljivu bjeloočnicu. Promjene su obično blage, mogu se pojaviti već mjesec dana nakon početka liječenja lijekom Elymbus te mogu uzrokovati oštećenje vidnog polja čak i ako to bolesnik ne primijeti. PAP je povezan i s hiperpigmentacijom kože periokularnog područja ili diskoloracijom i hipertrihozom. Sve promjene djelomično su ili potpuno reverzibilne nakon prekida primjene lijeka ili prelaska na zamjenske terapije.

Hiperpigmentacija šarenice
Pojačana pigmentacija šarenice vjerojatno će biti trajna. Ova promjena pigmentacije nastaje više zbog povećanja sadržaja melanina u melanocitima nego li zbog povećanja broja melanocita. Dugotrajni učinci pojačanja pigmentacije šarenice nisu poznati. Promjene boje šarenice koje se javljaju pri oftalmološkoj primjeni bimatoprosta mogu ostati nezamijećene nekoliko mjeseci do godina. Obično se smeđi pigment širi oko zjenice koncentrično prema periferiji šarenice pa s vremenom čitava šarenica ili neki njezini dijelovi postaju više smeđi. Ovaj lijek ne utječe na nevuse ni na pjege šarenice. Nakon 12 mjeseci primjene otopine bimatoprost 0,1 mg/ml kapi za oko incidencija hiperpigmentacije šarenice bila je 0,5%. Nakon 12 mjeseci primjene otopine bimatoprost 0,3 mg/ml kapi za oko incidencija hiperpigmentacije šarenice bila je 1,5% (vidjeti dio 4.8, tablica 3) i nije se povećavala iduće 3 godine liječenja.

U kliničkim ispitivanjima, s otopinom bimatoprost 0,3 mg/ml kapi za oko (formulacija s konzervansom) liječeno je više od 1800 bolesnika. Kombinacijom podataka faze III monoterapije i kombinirane terapije otopinom bimatoprost 0,3 mg/ml kapi za oko (formulacija s konzervansom), najčešće prijavljene nuspojave bile su:

- pojačan rast trepavica i do 45% u prvoj godini primjene s padom incidencije novih prijava na 7% u drugoj i 2% u trećoj godini primjene.
- konjunktivna hiperemija (većinom u tragovima do blaga i vjerojatno neupalne prirode) i do 44% u prvoj godini primjene s padom incidencije novih prijava na 13% u drugoj i 12% u trećoj godini primjene.

HALMED
28 - 08 - 2026
ODOBRENO

- svrbež očiju i do 14% u prvoj godini primjene s padom incidencije na 3% u drugoj i 0% u trećoj godini primjene. Manje od 9% bolesnika prekinulo je terapiju zbog neke nuspojave u prvoj godini, s incidencijom novih prekida liječenja od 3% kako u 2. tako i u 3. godini.

Dodatne nuspojave zabilježene s otopinom bimatoprost 0,3 mg/ml kapi za oko navedene su u Tablici 3. Tablica uključuje i nuspojave koje su zabilježene s obje formulacije lijeka, ali s različitom učestalošću. Većina njih se pojavila u očima; bile su blage do umjerene, a nijedna ozbiljne prirode: Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Tablica 3.

Klasifikacija organskog sustava	**Učestalost**	**Nuspojava**
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja
	manje često	omaglica
Poremećaji oka	vrlo često	svrbež oka, rast trepavica
	često	erozija rožnice, pečenje oka, alergijski konjunktivitis, blefaritis, pogoršanje oštrine vida, astenopija, edem konjunktive, osjećaj stranog tijela, suhoća oka, bol u oku, fotofobija, suzenje, iscjedak iz oka, smetnje vida/zamućen vid, povećana pigmentacija šarenice, tamnjenje trepavica
	manje često	retinalno krvarenje, uveitis, cistoidni makularni edem, iritis, blefarospazam, retrakcija vjeđe, periorbitalni eritem
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	hirzutizam
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	manje često	astenija
Pretrage	često	abnormalni rezultati pretraga funkcije jetre

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja i nije vjerojatno da predoziranje može nastupiti nakon okularne primjene.

Ako dođe do predoziranja, liječenje treba biti simptomatsko i potporno. Ako se Elymbus slučajno proguta može biti koristan sljedeći podatak: u ispitivanjima (putem sonde) na miševima i štakorima koji su na usta primali doze do 100 mg/kg/dan nisu zabilježeni toksični učinci. Ta doza najmanje je 1100 puta veća od slučajno progutane doze cjelokupnog sadržaja pakiranja lijeka Elymbus (30 x 0,3 jednodoznih spremnika; 9 g) kod djeteta od 10 kg.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

HALMED
28 - 08 - 2026
ODOBRENO

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Oftalmici, analozi prostaglandina, ATK oznaka: S01EE03.

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja kojim bimatoprost snižava intraokularni tlak u ljudi je povećanje istjecanja očne vodice kroz trabekularno tkivo i poboljšanje uveoskleralnog istjecanja. Sniženje intraokularnog tlaka započinje otprilike 4 sata nakon prve primjene, a maksimalan učinak se postiže u roku od otprilike 8 do 12 sati. Učinak traje najmanje 24 sata.

Bimatoprost je snažna tvar za sniženje očnog tlaka. Radi se o sintetskom prostamidu, strukturno srodnom prostaglandinu $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) koji ne djeluje preko poznatih prostaglandinskih receptora. Bimatoprost selektivno imitira učinke biosintetiziranih tvari koje se nazivaju prostamidi. Struktura prostamidskog receptora, međutim, još nije identificirana.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Randomizirano, istraživač maskirano, multicentrično, 3-mjesečno, kliničko ispitivanje faze III uspoređivalo je djelotvornost i sigurnost Elymbusa bez konzervansa u odnosu na referentni lijek, otopinu bimatoprost 0,1 mg/ml kapi za oko s konzervansom u snižavanju intraokularnog tlaka (IOP) u 485 bolesnika s glaukomom ili okularnom hipertenzijom. Bolesnici su tijekom ispitivanja imali dva posjeta nakon randomizacije (6. tjedan i 12. tjedan). Prosječna dob sudionika ispitivanja bila je 63,4 godine (raspon od 30 do 91 godina).

Ispitivanje je osmišljeno da pokaže neinferiornost lijeka Elymbus u odnosu na referentni lijek bimatoprost 0,1 mg/ml, oba dozirana jednom dnevno, navečer. Primarna krajnja točka učinkovitosti bila je srednja promjena IOP-a u odnosu na početnu vrijednost u 3 vremenske točke (08:00, 10:00 i 16:00) u 12. tjednu. Primijenjena margina neinferiornosti bila je razlika u prosječnom IOP-u $\leq$ 1,5 mmHg za sve vremenske točke.

Elymbus je pokazao klinički značajno snižavanje IOP-a u svim vremenskim točkama i nije bio inferioran u odnosu na referentni lijek bimatoprost 0,1 mg/ml (**Tablica 1**).

Tablica 1. Srednji IOP (mmHg) po posjetu i vremenskoj točki i prilagođena srednja razlika (Elymbus-bimatoprost 0,1 mg/ml referentni lijek) za lošije oko (mITT set)

Ispitivanje po posjetu i vremenskoj točki		**Elymbus**		**bimatoprost 0,1 mg/ml (referentni lijek)**		**Razlika mmHg±SE (95% CI) Elymbus–bimatoprost 0,1 mg/ml (referentni lijek)**
		N	**mmHg±SD**	**N**	**mmHg±SD**	
Početno (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	
12. tjedan	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=interval pouzdanosti; N=broj bolesnika s procjenjivim podacima; mITT=modificirana namjera liječenja; SD=standardno odstupanje; SE=standardna pogreška

Tijekom 3-mjesečnog ispitivanja nisu utvrđeni nikakvi štetni događaji za Elymbus osim onih koji su već dokumentirani s referentnim lijekom bimatoprost 0,1 mg/ml. Hiperemija (konjunktivalna i okularna) bila je najčešće prijavljeni štetni događaj povezan s liječenjem u obje liječene skupine, a bio je rjeđi s lijekom Elymbus (6,8% bolesnika) u odnosu na referentni lijek bimatoprost 0,1 mg/ml (11,2%). Pogoršanje konjunktivalne hiperemije također je bilo rjeđe u skupini koja je primala Elymbus

HALMED
28 - 08 - 2026
ODOBRENO

u odnosu na bimatoprost 0,1 mg/ml u 6. tjednu (20,1% za Elymbus u odnosu na 29,3% za bimatoprost) i 12. tjednu (18,3% za Elymbus u odnosu na 30,4% za bimatoprost). Elymbus je u odnosu na referentni lijek bio povezan s manje subjektivnih očnih simptoma tijekom 12. tjedna (iritacija/pečenje: 12,3% u odnosu na 19,5% i osjećaj suhoće oka: 16,4% u odnosu na 25,6%), kao i subjektivnih simptoma nakon ukapavanja (iritacija/pečenje: 12,8% odnosu na 21,2%, svrbež: 5,4% u odnosu na 10,4% i osjećaj suhoće očiju: 7,3% u odnosu na 14,3%).

Dostupno je ograničeno iskustvo s primjenom lijeka Elymbus u bolesnika s glaukomom otvorenog kuta s pseudoeksfolijativnim i pigmentnim glaukomom i kroničnim glaukomom zatvorenog kuta s otvorenom iridotomijom.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Elymbus u djece u dobi od 0 do 18 godina nije ustanovljena.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička ispitivanja u ljudi nisu provedena s lijekom Elymbus već s otopinom bimatoprost 0,3 mg/ml kapi za oko (formulacija s konzervansom).

Apsorpcija
Bimatoprost dobro prolazi kroz ljudsku rožnicu i bjeloočnicu u *in vitro* uvjetima. Nakon primjene u oko odraslih osoba, sistemska izloženost bimatoprostu je vrlo niska bez akumulacije tijekom vremena. Nakon što se tijekom dva tjedna jednom dnevno u svako oko primjenjivala po jedna kap 0,3 mg/ml bimatoprosta (formulacija s konzervansom), koncentracije u krvi dosegle su vrhunac unutar 10 minuta od davanja doze i padale su do razine niže od detekcije (0,025 ng/ml) unutar 1,5 sata od primjene. Srednje vrijednosti C_{max} i AUC_{0-24h} bile su slične 7. i 14. dana i to otprilike 0,08 ng/ml odnosno 0,09 ng•h/ml, što ukazuje da je postignuta stabilna koncentracija bimatoprosta tijekom prvog tjedna okularne primjene.

Distribucija
Bimatoprost se umjereno distribuira u tjelesnim tkivima te je sistemski volumen distribucije kod ljudi nakon stabilizacije iznosio 0,67 l/kg. U ljudskoj krvi, bimatoprost se većinom nalazi u plazmi. Vezivanje bimatoprosta na proteine plazme iznosi otprilike 88%.

Biotransformacija
Nakon okularne primjene kada dosegne sistemsku cirkulaciju, bimatoprost je glavna tvar koja cirkulira tijelom. Bimatoprost zatim podliježe oksidaciji, N-deetilaciji i glukuronidaciji uz stvaranje različitih metabolita.

Eliminacija
Bimatoprost se primarno eliminira izlučivanjem putem bubrega, do 67% intravenske doze primijenjene na zdravim odraslim dobrovoljcima izlučilo se u mokraći, a 25% doze izlučilo se putem stolice. Poluvrijeme eliminacije, utvrđeno nakon intravenske primjene, bilo je otprilike 45 minuta; ukupni krvni klirens bio je 1,5 l/h/kg.

Osobitosti u u starijih bolesnika
Nakon što se otopina bimatoprost 0,3 mg/ml kapi za oko (formulacija s konzervansom), primijeni dvaput dnevno, srednja vrijednost AUC_{0-24h} od 0,0634 ng•h/ml bimatoprosta kod starijih osoba (ispitanici od 65 godina ili stariji) bila je značajno viša u odnosu na 0,0218 ng•h/ml kod mladih i zdravih odraslih osoba. Međutim, ti rezultati nisu klinički relevantni jer je sistemska izloženost i kod starijih i kod mlađih ispitanika ostala vrlo niska zbog okularne primjene. Nije došlo do akumulacije bimatoprosta u krvi tijekom vremena, a sigurnosni profil bio je sličan kod starijih i mlađih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

HALMED
28 - 08 - 2026
ODOBRENO

Majmuni kojima su u oko davane koncentracije bimatoprosta od ≥ 0,3 mg/ml dnevno tijekom 1 godine imali su povećanu pigmentaciju šarenice i reverzibilne, s dozom povezane periokularne učinke karakterizirane prominentnim gornjim i/ili donjim sulkusom i proširenjem palpebralne fisure. Povećana pigmentacija šarenice vjerojatno je prouzročena pojačanom stimulacijom proizvodnje melanina u melanocitima, a ne povećanjem broja melanocita. Nisu primijećene nikakve funkcionalne niti mikroskopske promjene povezane uz periokularne učinke, a sam mehanizam djelovanja kod periokularnih promjena nije poznat.

U nizu *in vitro* i *in vivo* ispitivanja bimatoprost nije imao mutagena niti kancerogena svojstva.

Bimatoprost nije izazvao oštećenje plodnosti u štakora u dozama do 0,6 mg/kg/dan (najmanje 103 puta veća od namjeravane izloženosti bimatoprostu 0,3 mg/ml kod ljudi). U ispitivanjima embrionalnog/fetalnog razvoja kod miševa i štakora zapaženi su pobačaji, ali ne i poremećaji razvoja ploda, pri dozama koje su bile barem 860 odnosno 1700 puta veće od doze u ljudi. Te su doze rezultirale sistemskom izloženosti barem 33 odnosno 97 puta većom od namjeravane izloženosti bimatoprostu 0,3 mg/ml kod ljudi. U peri/postnatalnim ispitivanjima na štakorima, toksičnost majke prouzročila je skraćenje vremena gestacije, smrt fetusa i smanjenu tjelesnu težinu okota pri dozi ≥ 0,3 mg/kg/dan (barem 41 puta većoj od namjeravane izloženosti bimatoprostu 0,3 mg/ml kod ljudi). Nisu bile zahvaćene neurobihevioralne funkcije potomstva.

Okularna apsorpcija
U farmakokinetičkim ispitivanjima provedenim na životinjama, maksimalne koncentracije bimatoprost kiseline (glavnog djelatnog metabolita) postignute su 1 sat nakon primjene lijeka Elymbus i bimatoprost 0,1 mg/ml kapi za oko u očnoj vodici i cilijarnom tijelu šarenice.
Na temelju kumulativnog sadržaja bimatoprosta i njegove slobodne kiseline:

- Elymbus Cmax predstavljao je 3,3 i 4 puta Cmax otopine bimatoprost 0,1 mg/ml kapi za oči, u očnoj vodici i cilijarnom tijelu šarenice; i 0,74 i 0,78 puta Cmax otopine bimatoprost 0,3 mg/ml kapi za oči, u očnoj vodici odnosno cilijarnom tijelu šarenice
- Elymbus $AUC_{0,5\text{-}12h}$ predstavljao je 2,7 i 3,6 puta $AUC_{0,5\text{-}12h}$ otopine bimatoprost 0,1 mg/ml kapi za oko (formulacija s konzervansom) u očnoj vodici i cilijarnom tijelu šarenice; i 0,7 i 0,6 puta otopine bimatoprost 0,3 mg/ml kapi za oko (formulacija s konzervansom) $AUC_{0,5\text{-}12h}$ u očnoj vodici odnosno cilijarnom tijelu šarenice.

Okularna toksičnost
Okularna primjena lijeka Elymbus životinjama jednom dnevno tijekom 28 dana nije pokazala nikakav lokalni ili sistemski toksični učinak.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sorbitol
Karbomer
Natrijev acetat trihidrat
Makrogol
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

HALMED
28 - 08 - 2026
ODOBRENO

3 godine.

Nakon otvaranja vrećice: upotrijebiti jednodozni spremnik unutar jednog mjeseca.
Nakon otvaranja jednodoznog spremnika: upotrijebiti odmah i jednodozni spremnik baciti nakon uporabe.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Jednodozni spremnik čuvati u vrećici radi zaštite od svjetlosti.
Za čuvanje nakon prvog otvaranja lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

U vrećici (polietilen/aluminij/polietilen/PET) pakirano je 10 jednodoznih spremnika (LDPE) koji sadrže 0,3 g gela za oko.
Veličine pakiranja: 10 (1x10), 30 (3x10) ili 90 (9x10) jednodoznih spremnika.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Laboratoires THEA
12 rue Louis Blériot
63100 Clermont-Ferrand
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-521415225

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. srpnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08/2026.

HALMED
28 - 08 - 2026
ODOBRENO