1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Elymbus 0,1 mg/g Augengel im Einzeldosisbehältnis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Augengel enthält 0,1 mg Bimatoprost.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augengel.
Farbloses, milchig-schimmerndes Gel.

pH-Wert: 6,9 – 7,9.
Osmolalität: 250 – 350 mosmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei chronischem Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension bei Erwachsenen (als Monotherapie oder als Zusatzmedikation zu einem Beta-Rezeptorenblocker).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Es wird empfohlen, einmal täglich abends einen Tropfen in das/die betroffene(n) Auge(n) einzutropfen. Die Anwendung sollte nicht häufiger als einmal täglich erfolgen, weil eine häufigere Anwendung die augeninnendrucksenkende Wirkung vermindern kann.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Elymbus wurde bei Patienten mit mäßig bis schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht und sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit anamnestisch bekannter leichter Leberinsuffizienz oder anormalen Alaninaminotransferase (ALT)-, Aspartataminotransferase (AST)- und/oder Bilirubin-Ausgangswerten hatte die Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) über 24 Monate keine unerwünschten Wirkungen auf die Leberfunktion.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Elymbus wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht und sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elymbus bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung
Anwendung am Auge.
Die Anwendung von Bimatoprost wurde bei Kontaktlinsenträgern nicht untersucht. Daher sollten die Kontaktlinsen vor dem Eintropfen des Augengels entfernt werden, können aber nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden. Werden mehrere topische Augenarzneimittel angewendet, müssen andere Arzneimittelanwendungen am Auge mindestens 15 Minuten vor der Anwendung von Elymbus erfolgen. Das Eintropfen (Instillation) von Elymbus muss zuletzt erfolgen.

Ein Einzeldosis-Behältnis enthält genug Augengel zur Behandlung beider Augen.
Nur zur einmaligen Anwendung.
Dieses Arzneimittel ist ein steriles Augengel und enthält keine Konservierungsmittel.
Das Augengel ist sofort nach Öffnen des Einzeldosisbehältnisses zur Anwendung an dem/den betroffenen Auge/n anzuwenden.
Da die Sterilität nach dem Öffnen des Einzeldosisbehältnisses nicht aufrechterhalten werden kann, muss der verbleibende Inhalt sofort nach der Anwendung verworfen werden.

Patienten sind darauf hinzuweisen:

- den Kontakt zwischen der Tropfspitze und dem Auge oder Augenlid zu vermeiden,
- das Augengel sofort nach dem ersten Öffnen des Einzeldosisbehältnisses anzuwenden und das Einzeldosisbehältnis nach Gebrauch zu entsorgen,
- die ungeöffneten Einzeldosisbehältnisse im Beutel aufzubewahren.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Augen
Patienten sollten vor Behandlungsbeginn über die Möglichkeit einer Prostaglandinanaloga-assoziierten Periorbitopathie (PAP) und einer verstärkten Irispigmentierung informiert werden, da diese Veränderungen während der Behandlung mit Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) beobachtet wurden.
Einige dieser Veränderungen können bleibend sein und ein eingeschränktes Blickfeld sowie – wenn nur ein Auge behandelt wird – ein unterschiedliches Aussehen der Augen zur Folge haben (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Behandlung mit Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) wurde gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100) über ein zystoides Makulaödem berichtet. Elymbus sollte daher mit Vorsicht bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Makulaödem (z. B. aphake Patienten, pseudophake Patienten mit Ruptur des hinteren Kapselsacks) angewendet werden.

Bei Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) gab es seltene Spontanberichte über eine Reaktivierung früher vorhandener Hornhautinfiltrate oder Augeninfektionen. Elymbus sollte bei Patienten mit einer Vorgeschichte erheblicher Virusinfektionen des Auges (z. B. Herpex simplex) oder Uveitis/Iritis mit Vorsicht angewendet werden.

Elymbus wurde bei Patienten mit entzündlichen Augenerkrankungen, mit neovaskulärem und mit entzündlich bedingtem Glaukom, mit Winkelblockglaukom, mit kongenitalem Glaukom sowie mit Engwinkelglaukom nicht untersucht.

Haut
In Bereichen, in denen Elymbus wiederholt mit der Hautoberfläche in Kontakt kommt, besteht die Möglichkeit von Haarwachstum (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, Elymbus nur anweisungsgemäß anzuwenden und zu vermeiden, dass es über die Wange oder andere Hautbereiche läuft.

Atemwege
Elymbus wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion untersucht. Während die Informationen zu Patienten mit anamnestisch bekanntem Asthma oder COPD begrenzt sind, gab es nach der Markteinführung Berichte über eine Verschlechterung von Asthma, Dyspnoe oder COPD sowie Berichte über Asthma (siehe Abschnitt 4.8). Die Häufigkeit dieser Symptome ist nicht bekannt. Patienten mit COPD, Asthma oder einer durch andere Ursachen eingeschränkten Atemfunktion sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Kardiovaskuläres System
Elymbus wurde bei Patienten mit AV-Block 2. und 3. Grades oder bei unkontrollierter kongestiver Herzinsuffizienz nicht untersucht. Es gab einige Spontanberichte über Bradykardie oder Hypotonie nach Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) (siehe Abschnitt 4.8). Elymbus sollte bei Patienten mit Prädisposition für niedrige Herzfrequenz oder niedrigen Blutdruck mit Vorsicht angewendet werden.

Weitere Informationen
Studien zu Bimatoprost 0,3 mg/ml bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertonie haben gezeigt, dass die häufigere Exposition des Auges mit mehr als einer Bimatoprost-Dosis täglich die IOD-senkende Wirkung vermindern kann (siehe Abschnitt 4.5). Patienten, die Elymbus in Kombination mit anderen Prostaglandinanaloga anwenden, müssen auf Änderungen des Augeninnendrucks hin überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Arzneimittelwechselwirkungen sind beim Menschen nicht zu erwarten, da die systemischen Konzentrationen von Bimatoprost nach der Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen (konservierte Darreichungsform) am Auge extrem niedrig sind (< 0,2 ng/ml). Bimatoprost wird durch mehrere Enzyme und über mehrere Stoffwechselwege metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2) und in präklinischen Studien wurden keine Wirkungen auf die arzneistoffmetabolisierenden Enzyme in der Leber beobachtet.

In klinischen Studien wurde Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) gleichzeitig mit verschiedenen ophthalmologischen Beta-Rezeptorenblockern angewendet, dabei wurden keine Anzeichen von Arzneimittelwechselwirkungen festgestellt.

Die gleichzeitige Anwendung von Elymbus und anderen Glaukom-Therapeutika außer topischen Beta-Rezeptorenblockern wurde während einer begleitenden Glaukomtherapie nicht untersucht.

Bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertonie besteht die Gefahr, dass die IOD-senkende Wirkung von Prostaglandinanaloga (z. B. Elymbus) vermindert wird, wenn sie in Kombination mit anderen Prostaglandinanaloga angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Bimatoprost bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei hohen maternal-toxischen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Elymbus darf in der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Bimatoprost beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Bimatoprost in die Muttermilch übergeht. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Elymbus zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität
Über die Auswirkungen von Bimatoprost auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Elymbus hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Falls es unmittelbar nach dem Eintropfen zu vorübergehend verschwommenem Sehen kommt, sollte, wie auch bei anderen Augenarzneimitteln, der Patient warten bis er wieder klar sieht, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien mit Elymbus berichtet. In klinischen Studien wurden 467 Patienten mit Elymbus behandelt.
Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen von Elymbus waren Hyperämie der Bindehaut (11,3 %), Reizung der Augen (10,1 %), Augenjucken, (6 %), trockenes Auge (5,6 %), Fremdkörpergefühl im Auge (5,1 %), Tränensekretion verstärkt (3 %), Augenschmerzen (1,5 %) und vorübergehendes verschwommenes Sehen (1,5 %). In Tabelle 1 sind die bei Elymbus beobachteten Nebenwirkungen aufgeführt. Diese betrafen meistens das Auge, waren leicht ausgeprägt und in keinem Fall schwerwiegend.

Die mit Elymbus in Verbindung gebrachten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Nebenwirkungen sind nach abnehmendem Schweregrad innerhalb der jeweiligen Systemorganklasse aufgeführt.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Augenerkrankungen	sehr häufig	Hyperämie der Bindehaut, Reizung der Augen
	häufig	Augenjucken, Augenschmerzen, trockenes Auge, Fremdkörpergefühl im Auge, vorübergehendes verschwommenes Sehen*, Tränensekretion verstärkt
	gelegentlich	Keratitis punctata, Pigmentierung der Augenlider, Wimpernwachstum, Augenlid-Ekzem, Augenlidödem, Asthenopie, nichtinfektiöse Konjunktivitis, Blepharitis, Prostaglandinanalogika-assoziierte Periorbitopathie (einschließlich Ptose), Parästhesie des Auges, Ausfluss aus dem Auge, Madarose, Photophobie, Dunkelverfärbung der Wimpern
Erkrankungen des Nervensystems	gelegentlich	Schwindel

*vorübergehendes verschwommenes Sehen nach Anwendung des Augengels (siehe Abschnitt 4.7).

In einer 12-monatigen klinischen Phase III Studie traten bei etwa 38% der mit Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) behandelten Patienten Nebenwirkungen auf. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Hyperämie der Bindehaut (meistens geringgradig bis leicht und von nicht-entzündlicher Natur), die bei 29% der Patienten auftrat. Etwa 4% der Patienten in der 12-monatigen Studie brachen die Behandlung wegen einer Nebenwirkung ab.

Aus klinischen Studien mit Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) oder im Zeitraum nach der Markteinführung wurden folgende Nebenwirkungen berichtet. Diese betrafen meistens das Auge, waren leicht ausgeprägt und in keinem Fall schwerwiegend:

Tabelle 2

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anzeichen und Symptome von Augenallergie und allergischer Dermatitis
Erkrankungen des Nervensystems	gelegentlich	Kopfschmerzen
	nicht bekannt	Schwindel
Augenerkrankungen	sehr häufig	Hyperämie der Bindehaut, Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie
	häufig	Keratitis punctata, Reizung der Augen, Augenjucken, Wimpernwachstum, Augenschmerzen, Augenlid-Erythem, Jucken des Augenlids

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
	gelegentlich	Asthenopie, verschwommenes Sehen, Erkrankung der Bindehaut, konjunktivales Ödem, Irispigmentierung, Madarose, Augenlidödem
	nicht bekannt	Pigmentierung der Augenlider, Makulaödem, Trockenheit der Augen, Ausfluss aus dem Auge, Augenödem, Fremdkörpergefühl in den Augen, Tränensekretion verstärkt, Augenbeschwerden, Photophobie
Gefäßerkrankungen	nicht bekannt	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	nicht bekannt	Asthma, Asthma- Verschlechterung, COPD-Verschlechterung und Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gelegentlich	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	häufig	Hauthyperpigmentierung, Hypertrichose
	gelegentlich	Trockene Haut, Verkrustung am Rand des Augenlids, Juckreiz
	nicht bekannt	Hautverfärbung (periokular)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Reizung an der Instillationsstelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie (PAP)
Prostaglandinanaloga einschließlich Elymbus können periorbitale Lipodystrophien verursachen, die zu einer Vertiefung der Augenlidfurche, Ptose, Enophthalmus, Retraktion des Augenlids, Rückbildung von Dermatochalasis und Sichtbarkeit der Sklera oberhalb des Unterlids führen können. Die Veränderungen sind in der Regel leicht, können bereits einen Monat nach Beginn der Behandlung mit Elymbus auftreten und können möglicherweise das Blickfeld einschränken, selbst wenn der Patient selbst dies nicht bemerkt. PAP wird auch mit periokulärer Hauthyperpigmentierung oder -verfärbung und Hypertrichose in Zusammenhang gebracht. Alle Veränderungen wurden jedoch als teilweise oder vollständig reversibel berichtet, sobald die Behandlung abgesetzt oder auf eine andere Behandlung umgestellt wurde.

Hyperpigmentierung der Iris
Eine verstärkte Irispigmentierung ist wahrscheinlich bleibend. Die veränderte Pigmentierung wird durch einen erhöhten Melaningehalt in den Melanozyten und nicht durch eine Erhöhung der Melanozytenzahl verursacht. Die Langzeitwirkungen einer verstärkten Irispigmentierung sind nicht bekannt. Veränderungen der Irisfarbe aufgrund einer ophthalmischen Anwendung von Bimatoprost sind möglicherweise erst nach mehreren Monaten oder Jahren wahrnehmbar.

Typischerweise erstreckt sich die braune Pigmentierung im Pupillenbereich konzentrisch in Richtung des Irisrandes und die gesamte Iris oder Teile davon werden bräunlicher. Weder Nävi noch Flecken der Iris scheinen von der Behandlung beeinflusst zu werden.

Nach 12 Monaten betrug die Häufigkeit einer Hyperpigmentierung der Iris mit Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) 0,5%. Nach 12 Monaten betrug die Häufigkeit mit Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen 1,5% (siehe Abschnitt 4.8 Tabelle 3) und erhöhte sich nach 3-jähriger Behandlung nicht.

In klinischen Studien wurden mehr als 1800 Patienten mit Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) behandelt. Die in den zusammengefassten Daten aus der Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml (konservierte Darreichungsform) in Phase III als Monotherapeutikum und als Zusatzmedikation am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren:

- Wimpernwachstum bei bis zu 45% im ersten Jahr, mit abnehmender Inzidenz neuer Berichte auf 7% im 2. Jahr und 2% im 3. Jahr,
- Hyperämie der Bindehaut (meistens geringgradig bis leicht und vermutlich von nicht-entzündlicher Natur) bei bis zu 44% im ersten Jahr, mit abnehmender Inzidenz neuer Berichte auf 13% im 2. Jahr und 12% im 3. Jahr,
- Augenjucken bei bis zu 14% der Patienten im ersten Jahr, mit abnehmender Inzidenz neuer Berichte auf 3% im 2. Jahr und 0% im 3. Jahr. Weniger als 9% der Patienten brachen die Behandlung im ersten Jahr wegen einer Nebenwirkung ab und die Inzidenz zusätzlicher Studienabbrüche durch Patienten lag im 2. und 3. Jahr bei 3%.

In Tabelle 3 sind weitere Nebenwirkungen aufgeführt, die mit Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung berichtet wurden. Die Tabelle enthält auch die Nebenwirkungen, die bei beiden Formulierungen, aber mit unterschiedlicher Häufigkeit aufgetreten sind. Diese betrafen meistens das Auge, waren leicht bis mäßig ausgeprägt und in keinem Fall schwerwiegend. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Kopfschmerzen
	gelegentlich	Schwindel
Augenerkrankungen	sehr häufig	Augenjucken,Wimpernwachstum
	häufig	Hornhauterosion, Brennen der Augen, allergische Konjunktivitis, Blepharitis, Verschlechterung der Sehschärfe, Asthenopie, konjunktivales Ödem, Fremdkörpergefühl am Auge, Trockenheit der Augen, Augenschmerzen, Photophobie, Tränen der Augen, Ausfluss aus dem Auge, Sehstörung/verschwommenes Sehen, verstärkte Irispigmentierung, Dunkelverfärbung der Wimpern
	gelegentlich	Netzhautblutung, Uveitis, zystoides Makulaödem, Iritis, Blepharospasmus, Retraktion des Augenlids, periorbitales Erythem
Gefäßerkrankungen	häufig	Hypertonie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	gelegentlich	Hirsutismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	gelegentlich	Asthenie
Untersuchungen	häufig	auffällige Leberfunktionswerte

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, dies ist bei Anwendung am Auge auch nicht zu erwarten.

Im Fall einer Überdosierung sollte symptomatisch und durch unterstützende Maßnahmen behandelt werden. Falls Elymbus versehentlich eingenommen wurde, könnte die folgende Information hilfreich sein: Nach oraler Verabreichung (durch Sondenfütterung) an Ratten und Mäusen hatten Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag in Kurzzeitstudien keinerlei toxische Wirkungen. Diese Dosis ist mindestens um das 1100-fache höher als die Dosis, die bei versehentlicher Einnahme des Inhalts einer gesamten Packung Elymbus (30 x 0,3-g-Einzeldosisbehältnisse, 9 g) durch ein Kind mit 10 kg Körpergewicht erreicht wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmologika, Prostaglandinanaloga, ATC-Code: S01EE03

Wirkmechanismus

Der Mechanismus, über den Bimatoprost beim Menschen eine Senkung des Augeninnendrucks bewirkt, ist eine Verstärkung des Kammerwasserabflusses über das Trabekelwerk sowie eine Erhöhung des uveo-skleralen Abflusses. Die Senkung des Augeninnendrucks beginnt ungefähr vier Stunden nach der ersten Anwendung und erreicht nach ungefähr 8 – 12 Stunden eine maximale Wirkung. Die Wirkung hält mindestens über 24 Stunden an.

Bimatoprost ist eine Substanz mit potenter augeninnendrucksenkender Wirkung. Es ist ein synthetisches Prostamid, das zwar eine strukturelle Ähnlichkeit zu Prostaglandin F2α (PGF2α) aufweist, jedoch nicht über die bekannten Prostaglandinrezeptoren wirkt. Bimatoprost ahmt selektiv die Wirkungen von vor kurzem entdeckten körpereigenen Substanzen, sogenannten Prostamiden, nach. Die Struktur des Prostamidrezeptors wurde jedoch noch nicht identifiziert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer randomisierten, doppel-blinden, multizentrischen, dreimonatigen klinischen Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von konservierungsmittelfreien Elymbus mit dem Referenzprodukt konserviertes Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung bezüglich der Senkung des Augeninnendrucks bei 485 Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension verglichen. Die Patienten wurden im Rahmen der Studie zweimal nach der Randomisierung untersucht (Woche 6 und Woche 12). Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer betrug 63,4 Jahre (Bereich 30 bis 91 Jahre).
Die Studie war darauf ausgelegt, die Gleichwertigkeit von Elymbus mit dem Referenzprodukt Bimatoprost 0,1 mg/ml nachzuweisen, wobei beide einmal täglich am Abend angewendet wurden.
Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt war die mittlere Veränderung des Augeninnendrucks gegenüber dem Ausgangswert zu drei Zeitpunkten (08:00, 10:00 und 16:00 Uhr) in Woche 12. Als Nichtunterlegenheitsgrenze galt ein Unterschied des mittleren Augenin-

nendrucks von ≤1,5 mmHg zu allen Zeitpunkten. Elymbus zeigte zu allen Zeitpunkten eine klinisch signifikante Senkung des Augeninnendrucks und war dem Referenzprodukt Bimatoprost 0,1 mg/ml nicht unterlegen (Tabelle 1).

Tabelle 1. Mittlerer Augeninnendruck (mmHg) nach Untersuchung und Zeitpunkt und adjustierter mittlerer Unterschied (Elymbus-Bimatoprost 0,1 mg/ml Referenzprodukt) für das schlechtere Auge (mITT-Set)

Besuchstage und Zeitpunkte		Elymbus		Bimatoprost 0,1 mg/ml (Referenzprodukt)		Unterschied mmHg±SE (95% CI) Elymbus– Bimatoprost 0,1 mg/ml (Referenzprodukt)
		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	
Woche 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=Konfidenzintervall; N=Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten; mITT=modifizierte Absicht der Behandlung; SD=Standardabweichung; SE=Standardfehler

Während der 3-monatigen Studie wurden bei Elymbus keine weiteren Nebenwirkungen als die bereits für das Referenzprodukt Bimatoprost 0,1 mg/ml dokumentierten festgestellt. Hyperämie (konjunktivale und okuläre Hyperämie) trat als die am häufigsten gemeldete behandlungsbedingte Nebenwirkung in beiden Behandlungsgruppen auf und wurde bei Elymbus (6,8% der Patienten) im Vergleich zum Referenzprodukt Bimatoprost 0,1 mg/ml (11,2%) weniger häufig beobachtet. Ebenso trat eine Verschlechterung der Hyperämie der Bindehaut in der Elymbus-Gruppe im Vergleich zu Bimatoprost 0,1 mg/ml in Woche 6 (20,1 % gegenüber 29,3 %) und in Woche 12 (18,3 % gegenüber 30,4 %) weniger häufig auf. Bei Elymbus wurde gegenüber dem Referenzprodukt in Woche 12 mit weniger subjektiven Augensymptomen während des Tages (Reizung/Brennen: 12,3 % gegenüber 19,5 % und Gefühl der Augentrockenheit: 16,4 % gegenüber 25,6 %) sowie mit weniger subjektiven Symptomen nach der Instillation (Reizung/Brennen: 12,8 % gegenüber 21,2 %, Juckreiz: 5,4 % gegenüber 10,4 % und Gefühl der Augentrockenheit: 7,3 % vs. 14,3 %) berichtet.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Elymbus bei Patienten mit Offenwinkelglaukom mit Pseudoexfoliations- und Pigmentglaukom sowie mit chronischem Winkelblockglaukom mit Laser-Iridotomie vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elymbus bei Kindern im Alter von 0 bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Studien wurden mit Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung durchgeführt, jedoch nicht mit Elymbus.

Resorption

Bimatoprost penetriert *in vitro* gut durch die menschliche Cornea und Sklera. Bei der Anwendung am Auge bei Erwachsenen ist die systemische Belastung durch Bimatoprost sehr gering, wobei eine Wirkstoffakkumulation ausbleibt. Nach einmal täglicher Gabe von je einem Tropfen 0,3 mg/ml Bimatoprost (konservierte Darreichungsform) in beide Augen über einen Zeitraum von zwei Wochen wurden innerhalb von 10 Minuten nach der Verabreichung die Plasmaspitzenspiegel erreicht, innerhalb von 1,5 Stunden nach der Anwendung sank die Konzentration im Blut unter die Nachweisgrenze (0,025 ng/ml). Die Durchschnittswerte von C_{max} und $AUC_{0-24\,h}$ waren an Tag 7 und Tag 14 ähnlich (0,08 ng/ml bzw. 0,09 ng•h/ml). Dies lässt darauf schließen, dass sich in der ersten Woche der Anwendung am Auge ein Fließgleichgewicht der Bimatoprost-Konzentration eingestellt hatte.

Verteilung

Die Verteilung von Bimatoprost ins Körpergewebe ist mäßig, das systemische Verteilungsvolumen beim Menschen beträgt im Fließgleichgewicht 0,67 l/kg. Im menschlichen Blut wird Bimatoprost vor allem im Plasma gefunden. Die Plasmaproteinbindung von Bimatoprost liegt bei ca. 88%.

Biotransformation

Nach der Anwendung am Auge wird im zirkulierenden Blut vor allem unverändertes Bimatoprost gefunden. Die Metabolisierung von Bimatoprost erfolgt danach durch Oxidation, N-Deethylierung und Glucuronidierung zu einer Vielzahl unterschiedlicher Metaboliten.

Elimination

Bimatoprost wird vorwiegend renal ausgeschieden. Bei gesunden erwachsenen Probanden wurden bis zu 67% einer intravenös angewendeten Dosis über den Urin und 25% der Dosis über die Fäces ausgeschieden. Die nach intravenöser Gabe bestimmte Eliminationshalbwertszeit betrug ca. 45 Minuten; die Gesamt-Clearance aus dem Blut 1,5 l/h/kg.

Charakteristika bei älteren Patienten

Nach zweimal täglicher Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml (konservierte Darreichungsform) lag die mittlere $AUC_{0-24\,h}$ bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit 0,0634 ng • h/ml signifikant höher als bei jungen gesunden Erwachsenen (0,0218 ng• h/ml). Diese Beobachtung ist jedoch klinisch nicht relevant, weil bei Älteren ebenso wie bei Jüngeren die systemische Exposition nach Anwen-

dung am Auge sehr gering war. Es fanden sich keine Anzeichen einer Akkumulation von Bimatoprost im Blut und das Sicherheitsprofil war bei älteren und jüngeren Patienten gleich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Bei Affen wurden nach täglicher, okulärer Anwendung von Bimatoprostkonzentrationen ≥ 0,3 mg/ml über ein Jahr eine Zunahme der Irispigmentierung, sowie durch einen prominenten Sulcus oben und/oder unten und einen erweiterten Lidspalt des behandelten Auges gekennzeichnete, reversible, dosisabhängige periokuläre Veränderungen beobachtet. Es scheint, dass die verstärkte Irispigmentierung durch eine erhöhte Stimulation der Melaninproduktion in den Melanozyten und nicht durch eine Erhöhung der Melanozytenzahl verursacht wird.

Es wurden keine Funktionsbeeinträchtigungen oder mikroskopischen Veränderungen im Zusammenhang mit den periokulären Effekten beobachtet und der den periokulären Veränderungen zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt.

Bimatoprost erwies sich in einer Reihe von *in vitro* und *in vivo* Studien als weder mutagen noch kanzerogen.
Bei Ratten, die bis zu 0,6 mg/kg/Tag Bimatoprost (mindestens das 103-fache der zu erwartenden Exposition beim Menschen bezogen auf die Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml) erhielten, fanden sich keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität. In Studien zur Embryonal- und Fetalentwicklung bei Mäusen und Ratten wurden unter Dosierungen, die mindestens das 860-fache bzw. das 1700-fache der humantherapeutischen Dosis bezogen auf die Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml betrugen, zwar Aborte, aber keine Entwicklungsstörungen beobachtet. Diese Dosierungen führten zu einer systemischen Belastung, die mindestens um das 33-fache bzw. 97-fache höher lag als die systemische Belastung bei humantherapeutischer Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml. In Peri-/Postnatal-Studien bei Ratten führten bei ≥ 0,3 mg/kg/Tag (mindestens das 41-fache einer systemischen Belastung bezogen auf die beabsichtigte humantherapeutische Anwendung von Bimatoprost 0,3 mg/ml) toxische Wirkungen bei den weiblichen Tieren zu verkürzter Gestationszeit, Fetustod, und vermindertem Körpergewicht der Jungtiere. Neurologisch bedingte Verhaltensänderungen wurden bei den Jungtieren jedoch nicht beobachtet.

Okulare Resorption
In pharmakokinetischen Studien an Tieren wurden die maximale Konzentration von Bimatoprost- Säure (aktiver Hauptmetabolit) 1 Stunde nach Anwendung von Elymbus und Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen sowohl im Kammerwasser als auch im Ziliarkörper der Iris erreicht.
Auf Grundlage des kumulierten Gehalts an Bimatoprost und Bimatoprost freier Säure:

- entsprach die C_{max} von Elymbus dem 3,3- bzw. 4-fachen der C_{max} von Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung, im Kammerwasser bzw. im Ziliarkörper der Iris; und dem 0,74- bzw. 0,78-fachen der C_{max} von Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung, im Kammerwasser bzw. im Ziliarkörper der Iris
- entsprach die $AUC_{0,5\text{-}12h}$ von Elymbus dem 2,7- bzw. 3,6-fachen der $AUC_{0,5\text{-}12h}$ von Bimatoprost 0,1 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) im Kammerwasser bzw. im Ziliarkörper der Iris; und dem 0,7- bzw. 0,6-fachen der $AUC_{0,5\text{-}12h}$ von Bimatoprost 0,3 mg/ml Augentropfen, Lösung (konservierte Darreichungsform) im Kammerwasser bzw. im Ziliarkörper der Iris.

Augentoxizität
Die einmal tägliche Anwendung am Auge von Elymbus bei Tieren über einen Zeitraum von 28 Tagen zeigte keine lokale oder systemische toxische Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol (Ph.Eur.)
Carbomer
Natriumacetat-Trihydrat
Macrogol 4000
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach dem Öffnen des Beutels: Einzeldosisbehältnisse innerhalb von 1 Monat verwenden.
Nach dem Öffnen des Einzeldosisbehältnisses: Sofort verwenden und nach Gebrauch verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Das Einzeldosisbehältnis im Beutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 Einzeldosisbehältnisse (LDPE) mit je 0,3 g Augengel, verpackt in Beuteln (Polyethylen/Aluminium/Polyethylen/PET).

Packungsgrößen: 10 (1x10), 30 (3x10) oder 90 (9x10) Einzeldosisbehältnisse.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratoires THEA
12, rue Louis Blériot
63100 Clermont-Ferrand
Frankreich

Örtlicher Vertreter

Théa Pharma GmbH
Ernst-Reuter-Platz 2
10587 Berlin

8. ZULASSUNGSNUMMER

7007291.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

28.09.2023

10. STAND DER INFORMATION

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig