

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LUMIGAN 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 0,3 mg bimatoprostu.

Substancja pomocnicza:

1 ml roztworu zawiera 0,05 mg chlorku benzalkoniowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Roztwór bezbarwny do lekko żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Obniżanie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego w przewlekłej jaskrze otwartego kąta i nadciśnieniu wewnątrzgałkowym u osób dorosłych (w monoterapii lub jako leczenie wspomagające podczas stosowania beta-blokerów).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka to jedna kropla do zmienionego chorobowo oka (oczu) raz na dobę, stosowana wieczorem. Nie należy przekraczać dawki: raz dziennie, gdyż częstsze podawanie może zmniejszać działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Jeśli stosuje się więcej okulistycznych środków leczniczych działających miejscowo, to każdy z nich należy podawać z przynajmniej 5-minutowym odstępem.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat):

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności nie zaleca się stosowania produktu leczniczego LUMIGAN u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie w zaburzeniach czynności wątroby i nerek:

LUMIGAN nie został przebadany u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i dlatego u tych pacjentów należy stosować go ostrożnie. U pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie chorobą wątroby o łagodnym nasileniu lub wyjściowo nieprawidłowymi wartościami aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginowej (AspAT) i (lub) bilirubiny, w ciągu 24 miesięcy nie stwierdzono niepożądanego wpływu bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór na czynność wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia, pacjentów należy poinformować o możliwości nadmiernego wzrostu rzęs, ściemnienia skóry powieki i wzmożenia pigmentacji tęczówki, gdyż objawy takie zostały zaobserwowane podczas leczenia produktem leczniczym LUMIGAN. Niektóre z tych zmian mogą mieć trwały charakter i mogą prowadzić do różnic w wyglądzie oczu w przypadku, gdy jest leczone tylko jedno oko. Zmiana pigmentacji tęczówki pojawia się powoli i może być niedostrzegalna przez kilka miesięcy lub lat. Częstość po 12 miesiącach wynosiła 1,5% i nie uległa zwiększeniu w ciągu 3 lat leczenia (patrz punkt 4.8). Według doniesień niektóre przypadki hiperpigmentacji tkanek okołoczołowych mogą być przemijające.

LUMIGAN nie został przebadany u pacjentów z upośledzoną czynnością oddechową i dlatego powinien być stosowany ostrożnie u takich pacjentów. W badaniach klinicznych wśród pacjentów z upośledzeniem czynności oddechowej w wywiadzie nie dostrzeżono znaczącego niekorzystnego wpływu na układ oddechowy.

LUMIGAN nie został przebadany u pacjentów z blokiem serca cięższym niż pierwszego stopnia lub niewyrównaną zastoinową niewydolnością serca. Istnieje ograniczona liczba spontanicznych zgłoszeń bradykardii lub niedociśnienia tętniczego po podaniu bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór. LUMIGAN należy stosować ostrożnie u pacjentów z tendencją do wolnego tętna lub niskiego ciśnienia tętniczego.

LUMIGAN nie został przebadany u pacjentów ze stanami zapalnymi gałki ocznej, z jaskrą neowaskularną, jaskrą zamkniętego kąta, jaskrą wrodzoną lub jaskrą z wąskim kątem.

Po leczeniu bimatoprestem 0,3 mg/ml krople do oczu zgłaszano rzadko torbielowaty obrzęk płamki ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Dlatego produkt leczniczy LUMIGAN należy stosować ostrożnie u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka obrzęku płamki (np. pacjenci z bezsoczewkowatością, pacjenci z bezsoczewkowatością rzekomą z rozdarcie tylną częścią torebki soczewki).

Rzadko zgłaszano spontanicznie nawrót przebytych zmian naciekowych rogówki lub zakażenia oczu po zastosowaniu bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór. LUMIGAN należy stosować ostrożnie u pacjentów po przebytych istotnych zakażeniach wirusowych oka (np. zakażenie opryszczkowe), zapaleniu błony naczyniowej lub zapaleniu tęczówki.

Bimatoprost 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór zawiera substancję konserwującą chlorek benzalkoniowy, który może być wchłaniany przez miękkie soczewki kontaktowe. Może także wystąpić podrażnienie oka i zmiana barwy miękkich soczewek kontaktowych z powodu obecności chlorku benzalkoniowego. Soczewki należy wyjąć przed zakropieniem i założyć po 15 minutach od zakropienia.

Zgłaszano, że chlorek benzalkoniowy, który jest często używany jako środek konserwujący w lekach okulistycznych, powoduje punktowate ubytki rogówki i (lub) toksyczne, wrzodziejące ubytki rogówki. Ponieważ LUMIGAN zawiera chlorek benzalkoniowy, wymagany jest nadzór przy częstym lub długotrwałym stosowaniu u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzoną rogówką.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie przewiduje się interakcji u ludzi, gdyż ogólnoustrojowe stężenia bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór po podaniu do worka spojówkowego są niezwykle niskie (poniżej 0,2 ng/ml). Bimatoprost ulega biotransformacji z udziałem wielu enzymów na drodze wielu przemian metabolicznych, a w badaniach przedklinicznych nie zaobserwowano żadnego wpływu na wątrobowe enzymy metabolizujące leki.

W badaniach klinicznych LUMIGAN był stosowany w skojarzeniu z wieloma różnymi środkami okulistycznymi blokującymi receptory beta-adrenergiczne, bez oznak interakcji.

Skojarzone stosowanie produktu leczniczego LUMIGAN i środków przeciwjaskrowych innych niż miejscowe beta-blokery nie było badane w czasie wspomagającej terapii przeciwjaskrowej.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących użycia bimatoprostu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję przy dużych dawkach toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego LUMIGAN nie należy stosować w czasie ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne.

Laktacja

Nie wiadomo, czy bimatoprost przenika do mleka karmiących matek. W badaniach na zwierzętach wykazano, że bimatoprost przenika do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowląt karmionych piersią. Przed podjęciem decyzji o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią lub stosowania produktu leczniczego LUMIGAN należy uwzględnić bilans korzyści z karmienia piersią dla dziecka i kontynuowania leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

LUMIGAN wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Podobnie jak w przypadku innych leków okulistycznych, jeśli przy zakraplaniu leku wystąpi przejściowa utrata ostrości widzenia, pacjent powinien poczekać aż do poprawy widzenia przed podjęciem jazdy lub obsługi urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Ponad 1800 pacjentów było leczonych produktem leczniczym LUMIGAN 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór w badaniach klinicznych. W łącznych danych z badań III fazy stosowania produktu leczniczego LUMIGAN 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór w monoterapii i wspomagająco, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: nadmierny wzrost rzęs - do 45% pacjentów w pierwszym roku, zaś częstość stwierdzania nowych przypadków spadała do 7% w 2. roku oraz 2% w 3. roku; przekrwienie spojówek (najczęściej o nasileniu śladowym do łagodnego, jak się uważa nie mające charakteru zapalnego) – do 44% pacjentów w pierwszym roku, zaś częstość stwierdzania nowych przypadków spadała do 13% w 2. roku oraz 12% w 3. roku; i świąd oczu - do 14% pacjentów w pierwszym roku, zaś częstość stwierdzania nowych przypadków spadała do 3% w 2. roku oraz 0% w 3. roku. Mniej niż 9% pacjentów przerwało leczenie z powodu różnych działań niepożądanych w pierwszym roku, zaś częstość przerywania terapii wyniosła 3% w 2. oraz 3. roku.

W badaniach klinicznych produktu leczniczego LUMIGAN 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór opisywano poniższe działania niepożądane. Najczęściej dotyczyły one oczu, miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i żaden przypadek nie był ciężki:

W tabeli I przedstawiono działania niepożądane z podziałem na układy narządów i następującą klasyfikację częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<u>Układ narządów</u>	<u>Częstość występowania</u>	<u>Działania niepożądane</u>
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	często	ból głowy
	niezbyt często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia oka</i>	bardzo często	nastryknięcie spojówek, świąd oka, nadmierny wzrost rzęs
	często	powierzchniowe punktowe zapalenie rogówki, nadżerka rogówki, uczucie pieczenia w oku, podrażnienie oczu, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie brzegów powiek, pogorszenie ostrości widzenia, astenopia, obrzęk spojówki, uczucie obecności ciała obcego, uczucie suchości oka, ból oka, światłowstręt, łzawienie, wydzielina z oka, zaburzenia wzroku, wzmożona hiperpigmentacja tęczówki, ściemnienie rzęs.
	niezbyt często	krwawienie do siatkówki, zapalenie naczyńówki, torbielowaty obrzęk płamki, zapalenie tęczówki, skurcz powiek, retrakcja powieki
	nie znana	zapadnięcie gałek ocznych
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	często	nadciśnienie tętnicze
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	niezbyt często	nudności
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	często	zaczerwienie powiek, świąd powiek, hiperpigmentacja skóry wokół oczodołów
	niezbyt często	obrzęk powiek, hirsutyzm
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	niezbyt często	astenia
<i>Badania diagnostyczne</i>	często	nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania i nie jest prawdopodobne, aby wystąpiło ono po podaniu do worka spojówkowego.

Jeśli wystąpi przedawkowanie, leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący. W razie przypadkowego połknięcia produktu leczniczego LUMIGAN, mogą być przydatne następujące informacje: W dwutygodniowych badaniach na szczurach i myszach przy doustnym podawaniu, dawki do 100 mg/kg mc./dobę nie działały toksycznie. Dawka ta wyrażona jako mg/m² pc. jest przynajmniej 70-krotnie wyższa niż dawka zawarta w jednej butelce produktu leczniczego LUMIGAN 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór przypadkowo przyjęta przez dziecko o masie ciała 10 kg.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne, analogi prostaglandyn; kod ATC: S01EE03.

Mechanizm działania, poprzez który bimatoprost obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe u ludzi, polega na zwiększaniu odpływu cieczy wodnistej oka poprzez siatkę włókien kolagenowych w kącie przesączenia oka i nasilenie odpływu drogą naczyniówkowo-twardówkową. Obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego zaczyna się około 4 godzin po pierwszym podaniu leku, a maksymalne działanie osiągnięte jest w ciągu około 8 do 12 godzin. Działanie utrzymuje się przez przynajmniej 24 godziny.

Bimatoprost jest silnym środkiem obniżającym ciśnienie w gałce ocznej. Jest to syntetyczny prostamid, pod względem budowy zbliżony do prostaglandyny $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), który nie działa przez żaden ze znanych receptorów prostaglandyn. Bimatoprost wybiórczo naśladuje działanie niedawno odkrytych substancji otrzymywanych na drodze biosyntezy, zwanych prostamidami. Jednak dotychczas nie określono jeszcze struktury receptora dla prostamidów.

Podczas 12-miesięcznego stosowania produktu leczniczego LUMIGAN 0,3 mg/ml w monoterapii u osób dorosłych, w porównaniu do tymololu, średnia wartość zmian w odniesieniu do porannego (08:00) ciśnienia wewnątrzgałkowego wahała się od $-7,9$ do $-8,8$ mmHg. Podczas każdej wizyty, średnie dzienne wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego mierzone w 12 - miesięcznym okresie badania różniły się nie więcej niż o 1,3 mmHg w ciągu dnia i nie były nigdy wyższe niż 18,0 mmHg.

Podczas 6-miesięcznego badania klinicznego produktu leczniczego LUMIGAN 0,3 mg/ml, w porównaniu do latanoprostu, stwierdzono statystycznie znaczne zmniejszenie porannego średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego (w zakresie $-7,6$ do $-8,2$ mmHg dla bimatoprostu versus $-6,0$ do $-7,2$ mmHg dla latanoprostu) podczas wszystkich wizyt kontrolnych. Przekrwienie spojówek, nadmierny wzrost rzęs i świąd oka były statystycznie znacznie bardziej nasilone w wypadku stosowania bimatoprostu niż latanoprostu. Jednak odsetki przerwanych terapii w związku z działaniami niepożądanymi były niskie i nie różniły się w stopniu statystycznie znaczącym.

W porównaniu do leczenia samym beta-blokerem, terapia skojarzona: beta-bloker i produkt leczniczy LUMIGAN 0,3 mg/ml, spowodowała obniżenie średnich wartości porannego (08:00) ciśnienia wewnątrzgałkowego od $-6,5$ do $-8,1$ mmHg.

Dostępnych jest niewiele danych doświadczalnych dotyczących pacjentów z jaskrą otwartego kąta w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji i jaskrą barwnikową oraz przewlekłą jaskrą zamkniętego kąta po irydotomii.

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na częstość akcji serca i ciśnienie krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bimatoprost przenika dobrze *in vitro* do rogówki i twardówki oka ludzkiego. Po podaniu do oka u dorosłych ogólnoustrojowa ekspozycja na działanie bimatoprostu jest bardzo niska, bez akumulacji w czasie. Po stosowaniu raz na dobę jednej kropli LUMIGAN 0,3 mg/ml do obu oczu przez okres dwóch tygodni, stężenia leku we krwi osiągały wartość szczytową w ciągu 10 minut od chwili podania i obniżały się poniżej dolnego progu wykrywalności (0,025 ng/ml) w ciągu 1,5 godziny od chwili podania. Średnie wartości C_{max} i $AUC_{0-24godz}$ były podobne w dniu 7. i 14. i wynosiły odpowiednio około 0,08 ng/ml i 0,09 ng•godz/ml, co oznacza, że stałą wartość stężenia bimatoprostu osiągnięto w czasie pierwszego tygodnia podawania do oka.

Bimatoprost jest umiarkowanie rozmieszczany w tkankach, a ogólnoustrojowa objętość dystrybucji leku w stanie równowagi u ludzi wynosi 0,67 l/kg. W ludzkiej krwi bimatoprost znajduje się głównie w osoczu. Wiązanie bimatoprostu z białkami osocza wynosi około 88%.

Po podaniu do oka i dotarciu do krążenia, bimatoprost jest głównym związkiem krążącym we krwi. Bimatoprost następnie podlega oksydacji, N-deetylacji i związaniu z kwasem glukuronowym, tworząc różnego rodzaju metabolity.

Bimatoprost jest eliminowany głównie poprzez przesączanie nerkowe. Prawie 67% dożyłnej dawki podanej zdrowym dorosłym ochotnikom było wydalane w moczu, 25% dawki było wydalane z kałem. Okres półtrwania określony po podaniu dożylnym wynosił około 45 minut; całkowity klirens krwi wynosił 1,5 l/godz/kg mc.

Charakterystyka u pacjentów w podeszłym wieku:

Po podaniu produktu leczniczego LUMIGAN 0,3 mg/ml dwa razy dziennie średnia wartość $AUC_{0-24\text{godz}}$ 0,0634 ng•godz/ml bimatoprostu u osób w podeszłym wieku (pacjenci 65-letni lub starsi) była znacznie wyższa niż 0,0218 ng•godz/ml u zdrowych dorosłych w młodym wieku. Jednak wynik ten nie jest klinicznie istotny, gdyż ekspozycja ogólnoustrojowa zarówno u pacjentów w podeszłym wieku jak i młodych pozostawała bardzo niska po podaniu do oka. Nie występowała akumulacja bimatoprostu we krwi w czasie, a profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów w podeszłym wieku jak i u młodych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych skutki obserwowano jedynie w przypadkach narażenia, które uznano za przekraczające w stopniu wystarczającym maksymalne narażenie człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Podawanie małym przez okres 1 roku do worka spojówkowego bimatoprostu w stężeniu $\geq 0,3$ mg/ml powodowało wzrost pigmentacji tęczówki i zależne od dawki odwracalne działanie na tkanki wokół oka charakteryzujące się wyraźną górną i (lub) dolną bruzdą i poszerzeniem szpary powiekowej. Nasilenie pigmentacji tęczówki wydaje się być spowodowane zwiększeniem stymulacji wytwarzania melaniny w melanocytach, a nie wzrostem liczby melanocytów. Nie zaobserwowano czynnościowych lub mikroskopowych zmian mających związek z działaniem na tkanki wokół oka, a mechanizm działania powodujący zmiany w tkankach wokół oka nie jest znany.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* bimatoprost nie wykazywał działania mutagennego lub rakotwórczego.

Bimatoprost nie upośledza płodności u szczurów w dawkach do 0,6 mg/kg mc./na dobę (co najmniej 103-krotnie wyższych od zalecanej dawki dla ludzi). W badaniach nad rozwojem zarodków lub płodów zaobserwowano u myszy i szczurów poronienie bez wpływu na rozwój płodów przy dawkach, które były odpowiednio przynajmniej 860-krotnie lub 1700-krotnie wyższe niż dawka u ludzi. Dawki te dawały ogólnoustrojową ekspozycję odpowiednio przynajmniej 33- lub 97-krotnie wyższą niż zamierzona ekspozycja u ludzi. W badaniach około- i pourodzeniowych na szczurach, toksyczność u matek powodowała skrócenie czasu ciąży, obumarcie płodu i obniżała masę ciała potomstwa przy dawce $\geq 0,3$ mg/kg mc./dobę (dawki co najmniej 41-krotnie wyższe od zalecanych dawek dla ludzi). Nie miało to wpływu na funkcje neurobehawioralne potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek

Sodu chlorek

Sodu wodorofosforan siedmiowodny

Kwas cytrynowy jednowodny

Kwas solny lub sodu wodorotlenek (do ustalenia odpowiedniego pH)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

4 tygodnie po pierwszym otwarciu

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe, nieprzezroczyste butelki z polietylenu o małej gęstości z polistyrenowymi nakrętkami. Każda butelka ma pojemność 3 ml.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: pudełka tekturowe zawierające 1 lub 3 butelki po 3 ml roztworu. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/205/001-002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

8 Marzec 2002 / 20 Luty 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18/07/2011

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.emea.europa.eu>