

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LUMIGAN 0,1 mg/ml krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 0,1 mg bimatoprostu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jeden ml roztworu zawiera 0,2 mg chlorku benzalkonium.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór (krople do oczu)

Roztwór bezbarwny.

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 leków beta-adrenolitycznych).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego LUMIGAN u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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 nie stwierdzono niepożądanego wpływu bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór na czynność wątroby w ciągu 24 miesięcy.

Sposób podawania

Jeśli stosuje się więcej niż jeden okulistyczny produkt leczniczy działający miejscowo, każdy z nich należy podawać w odstępie co najmniej 5 minut.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

LUMIGAN 0,1 mg/ml jest przeciwwskazany u pacjentów, u których w przeszłości podejrzewano reakcję niepożądaną na chlorek benzalkonium, wymagającą przerwania stosowania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Narząd wzroku

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwości periorbitopatii po zastosowaniu analogu prostaglandyn (PAP) 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 zaburzonego pola widzenia oraz różnic w wyglądzie oczu w przypadku, gdy jest leczone tylko jedno oko (patrz punkt 4.8).

Po leczeniu bimatoprostem 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór odnotowano niezbyt częste zgłoszenia torbielowatego obrzęku płamki ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Dlatego u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka obrzęku płamki (np. pacjenci z bezsoczewkowatością, pacjenci z bezsoczewkowatością rzekomą z rozdarcie tylniej części torebki soczewki) produkt leczniczy LUMIGAN należy stosować ostrożnie.

Po zastosowaniu bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór odnotowano rzadkie spontaniczne zgłoszenia nawrotu przebytych zmian naciekowych rogówki lub zakażenia oczu. U pacjentów po przebytych istotnych zakażeniach wirusowych oka (np. zakażenie opryszczkowe), zapaleniu błony naczyniowej lub zapaleniu tęczówki produkt leczniczy LUMIGAN należy stosować ostrożnie.

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

Skóra

Istnieje ryzyko wzrostu włosów w miejscach, w których dochodzi do częstego kontaktu roztworu LUMIGAN ze skórą. W związku z tym ważne jest stosowanie roztworu LUMIGAN zgodnie z instrukcją i uważanie, aby nie wydostał się z oka na policzek czy inny obszar skóry.

Układ oddechowy

LUMIGAN nie został przebadany u pacjentów z upośledzoną czynnością oddechową. Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące pacjentów z POChP lub astmą w wywiadzie, jednakże dostępne są doniesienia na temat zaostrzeń astmy, duszności i POChP, jak również doniesienia na temat astmy z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania tych objawów jest nieznana. Pacjentów z POChP, astmą lub upośledzeniem czynności układu oddechowego z powodu innych stanów należy leczyć z ostrożnością.

Układ krążenia

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.

Inne informacje

W badaniach obejmujących podawanie bimatoprostu w stężeniu 0,3 mg/ml pacjentom z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym wykazano, że częstsza ekspozycja oka na ponad jedną dawkę bimatoprostu na dobę może osłabić działanie zmniejszające ciśnienie wewnątrzgałkowe (patrz punkt 4.5). Pacjenci stosujący LUMIGAN razem z innymi analogami prostaglandyn powinni być obserwowani pod kątem zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego.

LUMIGAN 0,1 mg/ml krople do oczu, roztwór zawiera substancję konserwującą chlorek benzalkonium (200 ppm), który może być wchłaniany przez miękkie soczewki kontaktowe. Może także wystąpić podrażnienie oka i zmiana barwy miękkich soczewek kontaktowych z powodu obecności chlorku benzalkonium. Soczewki należy wyjąć przed zakropieniem i założyć po 15 minutach od zakropienia.

Zauważono, że chlorek benzalkonium, środek konserwujący często stosowany w produktach okulistycznych, może wywoływać keratopatię punktową i (lub) toksyczną keratopatię wrzodziejącą. LUMIGAN 0,1 mg/ml zawiera chlorek benzalkonium 200 ppm (stężenie czterokrotnie większe niż w kroplach do oczu bimatoprost 0,3 mg/ml). Dlatego zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zespołem tzw. suchego oka, możliwym uszkodzeniem rogówki lub stosujących krople do oczu zawierające chlorek benzalkonium. W przypadku długotrwałego leczenia zaleca się wówczas monitorowanie stanu pacjentów.

Istnieją doniesienia o przypadkach bakteryjnego zapalenia rogówki związanych ze stosowaniem okulistycznych produktów leczniczych działających miejscowo w pojemnikach wielodawkowych. Pojemniki te zostały przypadkowo skażone przez pacjentów, którzy w większości przypadków mieli współistniejącą chorobę oczu. Pacjenci z uszkodzeniem powierzchni nabłonka rogówki są w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem bakteryjnego zapalenia rogówki.

Należy pouczyć pacjentów, że nie należy dopuszczać do kontaktu końcówki dozownika z okiem lub sąsiadującymi strukturami, aby uniknąć urazu oka i skażenia roztworu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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 bimatoprost 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór był stosowany w skojarzeniu z wieloma różnymi środkami okulistycznymi blokującymi receptory beta-adrenergiczne, bez oznak interakcji.

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

Możliwe jest osłabienie zmniejszającego ciśnienie wewnątrzgałkowe działania analogów prostaglandyn (np. produktu LUMIGAN) u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym w razie stosowania innych analogów prostaglandyn (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bimatoprost przenika do mleka ludzkiego. W badaniach na zwierzętach wykazano, że bimatoprost przenika do mleka. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu LUMIGAN, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak jest wystarczających danych dotyczących wpływu bimatoprostu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

W 12-miesięcznym badaniu klinicznym III fazy zdarzenia niepożądane występowały u około 38% pacjentów leczonych produktem leczniczym LUMIGAN 0,1 mg/ml krople do oczu, roztwór. Najczęściej, bo u 29% pacjentów, opisywano przekrwienie spojówek (zwykle zmiany niezapalne, o śladowym lub niewielkim nasileniu). W tym 12-miesięcznym badaniu około 4% pacjentów zrezygnowało z leczenia wskutek zdarzenia niepożądanego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych produktu leczniczego LUMIGAN 0,1 mg/ml krople do oczu, roztwór lub w okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane. . Najczęściej dotyczyły one oczu, miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i żaden przypadek nie był ciężki:

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów zgodnie z następującą konwencją częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (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.

Tabela 1. Lista działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy
	Nieznana	Zawroty głowy
Zaburzenia oka	Bardzo często	Przekrwienie spojówek, periorbitopatia po zastosowaniu analogu prostaglandyn
	Często	Punktowate zapalenie rogówki, podrażnienie oka, świąd oka, wzrost rzęs, ból oka, zaczerwienie powiek, świąd powiek
	Niezbyt często	Astenopia, zaburzenia ostrości wzroku, choroby spojówek, obrzęk spojówek, hiperpigmentacja tęczówki, wypadanie brwi i rzęs, obrzęk powiek
	Nieznana	Pigmentacja skóry powiek, obrzęk plamki uczucie suchości oka, wysięk z oka, obrzęk oka, uczucie obecności ciała obcego w oku, nasilone łzawienie, dyskomfort w oku, światłowstręt
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana	Astma, zaostrzenie astmy, zaostrzenie POChP oraz duszności
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Hiperpigmentacja skóry, nadmierny wzrost włosów
	Niezbyt często	Suchość skóry, strupowate stwardnienia na brzegach powiek, świąd
	Nieznana	Przebarwienie skóry (wokół oka)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Podrażnienie w miejscu zakropienia
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Reakcja nadwrażliwości obejmująca objawy przedmiotowe i podmiotowe uczulenia oka i alergicznego zapalenia skóry
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Nadciśnienie tętnicze

Opis wybranych działań niepożądanych

Periorbitopatia po zastosowaniu analogu prostaglandyn (PAP)

Analogi prostaglandyn, w tym produkt leczniczy LUMIGAN, mogą wywoływać lipodystroficzne zmiany okołoooczodołowe, które mogą prowadzić do pogłębienia bruzdy powieki, ptozy, zapadnięcia oczu, retrakcji powieki, inwolucji wywołanej dermatochalazą i uwidocznienia dolnej części twardówki. Zmiany są zwykle łagodne, mogą wystąpić już po miesiącu od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym LUMIGAN i mogą powodować zaburzenia pola widzenia nawet przy braku rozpoznania przez pacjenta. Periorbitopatia po zastosowaniu analogu prostaglandyn jest również

związana z okołoczołową hiperpigmentacją lub przebarwieniem skóry oraz hipertrichozą. Odnotowano, że wszystkie zmiany są częściowo lub całkowicie odwracalne po przerwaniu leczenia lub przejściu na leczenie alternatywne.

Hiperpigmentacja tęczówki

Wzmoczona pigmentacja tęczówki najczęściej ma charakter trwały. Zmiana pigmentacji wynika ze zwiększenia zawartości melaniny w melanocytach, a nie ze zwiększenia liczby melanocytów. Nieznany jest długookresowy wpływ zwiększenia pigmentacji tęczówki. Zmiana koloru tęczówki obserwowana przy podawaniu bimatoprostu do oka może być niezauważalna przez kilka miesięcy, a nawet lat. Zwykle w oczach dotkniętych zmianą brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczówki i cała tęczkówka lub jej części stają się bardziej brązowe. Wydaje się, że leczenie nie ma żadnego wpływu na znamiona i piegi tęczówki. Częstość występowania hiperpigmentacji tęczówki po 12 miesiącach stosowania bimatoprostu 0,1 mg/ml krople do oczu, roztwór wynosiła 0,5%. Po 12 miesiącach stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór częstość występowania wynosiła 1,5% (patrz punkt 4.8, Tabela 2) i nie uległa zwiększeniu w trakcie 3 lat leczenia.

Ponad 1800 pacjentów było leczonych produktem leczniczym LUMIGAN 0,3 mg/ml w badaniach klinicznych. W łącznych danych z badań III fazy stosowania produktu leczniczego LUMIGAN 0,3 mg/ml w monoterapii i wspomagająco, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 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 niemające charakteru zapalnego) – do 44% pacjentów w pierwszym roku, zaś częstość stwierdzania nowych przypadków spadała do 13% w 2. roku oraz 12% w 3. roku;
- 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 zdarzeń niepożądanych w pierwszym roku, zaś częstość przerywania terapii wyniosła 3% w 2. oraz 3. roku.

W tabeli 2 przedstawiono inne działania niepożądane produktu leczniczego LUMIGAN 0,3 mg/ml krople do oczu oraz uwzględniono działania niepożądane występujące z różną częstotliwością dla obu rodzajów produktów leczniczych. W większości były to objawy oczne i miały nasilenie łagodne do umiarkowanego. Nie wystąpiły działania niepożądane o ciężkim charakterze. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2. Lista dodatkowych działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia oka	Bardzo często	Świąd oka, nadmierny wzrost rzęs
	Często	Nadżerka rogówki, uczucie pieczenia w oku, 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/nieostre widzenie,

		wzmożona pigmentacja tęczówki, ściemnienie rzęs
	Niezbyt często	Krwawienie do siatkówki, zapalenie naczyńki, torbielowaty obrzęk płamki, zapalenie tęczówki, skurcz powiek, retrakcja powieki, rumień okołoczodołowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Hirsutyzm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Astenia
Badania diagnostyczne	Często	Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany

U niektórych pacjentów ze znacznym uszkodzeniem rogówki, stosujących krople do oczu zawierające fosforany, zgłaszano bardzo rzadko przypadki zwapnienia rogówki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

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 210-krotnie wyższa niż dawka zawarta w jednej butelce produktu leczniczego LUMIGAN 0,1 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 – leki stosowane w jaskrze i zwięzające źrenicę – analogi prostaglandyn – bimatoprost – kod ATC: S01EE03.

Mechanizm działania

Mechanizm działania, poprzez który bimatoprost obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe u ludzi, polega na zwiększaniu odpływu cieczy wodnistej oka poprzez siatkę włókien kolagenowych w kącie przesączania 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.

Skuteczność kliniczna

Podczas 12-miesięcznego badania głównego dorosłym pacjentom podawano produkt leczniczy LUMIGAN 0,1 mg/ml krople do oczu, średnie dobowe ciśnienie śródgałkowe, mierzone podczas każdej wizyty w czasie 12-miesięcznego okresu trwania badania nie przekraczało 17,7 mmHg, a różnice dobowe były mniejsze niż 1,1 mmHg.

LUMIGAN 0,1 mg/ml krople do oczu zawiera chlorek benzalkonium (w stężeniu 200 ppm).

Dostępnych jest niewiele danych doświadczalnych dotyczących stosowania produktu leczniczego LUMIGAN u 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.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu LUMIGAN u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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 bimatoprostu 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 $AUC_{0-24 h}$ były podobne w dniu 7. i 14. i wynosiły odpowiednio około 0,08 ng/ml i 0,09 ng•h/ml, co oznacza, że stałą wartość stężenia bimatoprostu osiągnięto w czasie pierwszego tygodnia podawania do oka.

Dystrybucja

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%.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Charakterystyka u pacjentów w podeszłym wieku

Po podaniu bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór dwa razy na dobę średnia wartość $AUC_{0-24\text{godz}}$ 0,0634 ng•h/ml bimatoprostu u osób w podeszłym wieku (pacjenci 65-letni lub starsi) była znacznie wyższa niż 0,0218 ng•h/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 ani 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

Chlorek benzalkonium
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 ważności

2 lata.

4 tygodnie po pierwszym otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych 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 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/205/003

EU/1/02/205/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 stycznia 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

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 o znanym działaniu

1 ml roztworu zawiera 0,05 mg chlorku benzalkonium.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór (krople do oczu)

Roztwór bezbarwny.

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 leków beta-adrenolitycznych).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego LUMIGAN u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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 nie stwierdzono niepożądanego wpływu bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór na czynność wątroby w ciągu 24 miesięcy.

Sposób podawania

Jeśli stosuje się więcej niż jeden okulistyczny produkt leczniczy działający miejscowo, każdy z nich należy podawać w odstępie co najmniej 5 minut.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

LUMIGAN 0,3 mg/ml jest przeciwwskazany u pacjentów, u których w przeszłości podejrzewano reakcję niepożądaną na chlorek benzalkonium, wymagającą przerwania stosowania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Narząd wzroku

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwości periorbitopatii po zastosowaniu analogu prostaglandyn (PAP) 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 zaburzonego pola widzenia oraz różnic w wyglądzie oczu w przypadku, gdy jest leczone tylko jedno oko (patrz punkt 4.8).

Po leczeniu bimatoprestem 0,3 mg/ml krople do oczu odnotowano niezbyt częste zgłoszenia torbielowatego obrzęku płamki ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Dlatego u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka obrzęku płamki (np. pacjenci z bezsoczewkowatością, pacjenci z bezsoczewkowatością rzekomą z rozdarcie tylniej części torebki soczewki) produkt leczniczy LUMIGAN należy stosować ostrożnie.

Po zastosowaniu bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór odnotowano rzadkie spontanicznie zgłoszenia nawrotu przebytych zmian naciekowych rogówki lub zakażenia oczu. U pacjentów po przebytych istotnych zakażeniach wirusowych oka (np. zakażenie opryszczkowe), zapaleniu błony naczyniowej lub zapaleniu tęczówki produkt leczniczy LUMIGAN należy stosować ostrożnie.

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

Skóra

Istnieje ryzyko wzrostu włosów w miejscach, w których dochodzi do częstego kontaktu roztworu LUMIGAN ze skórą. W związku z tym ważne jest stosowanie roztworu LUMIGAN zgodnie z instrukcją i uważanie, aby nie wydostał się z oka na policzek czy inny obszar skóry.

Układ oddechowy

LUMIGAN nie został przebadany u pacjentów z upośledzoną czynnością oddechową. Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące pacjentów z POChP lub astmą w wywiadzie, jednakże dostępne są doniesienia na temat zaostrzeń astmy, duszności i POChP, jak również doniesienia na temat astmy z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania tych objawów jest nieznana. Pacjentów z POChP, astmą lub upośledzeniem czynności układu oddechowego z powodu innych stanów należy leczyć z ostrożnością.

Układ krążenia

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.

Inne informacje

W badaniach obejmujących podawanie bimatoprostu w stężeniu 0,3 mg/ml pacjentom z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym wykazano, że częstsza ekspozycja oka na ponad jedną dawkę bimatoprostu na dobę może osłabić działanie zmniejszające ciśnienie wewnątrzgałkowe (patrz punkt 4.5). Pacjenci stosujący LUMIGAN razem z innymi analogami prostaglandyn powinni być obserwowani pod kątem zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego.

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

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

Istnieją doniesienia o przypadkach bakteryjnego zapalenia rogówki związanych ze stosowaniem okulistycznych produktów leczniczych działających miejscowo w pojemnikach wielodawkowych. Pojemniki te zostały przypadkowo skażone przez pacjentów, którzy w większości przypadków mieli współistniejącą chorobę oczu. Pacjenci z uszkodzeniem powierzchni nabłonka rogówki są w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem bakteryjnego zapalenia rogówki.

Należy pouczyć pacjentów, że nie należy dopuszczać do kontaktu końcówki dozownika z okiem lub sąsiadującymi strukturami, aby uniknąć urazu oka i skażenia roztworu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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 leków przeciwjaskrowych innych niż miejscowe leki beta-adrenolityczne nie było badane w czasie wspomagającej terapii przeciwjaskrowej.

Możliwe jest osłabienie zmniejszającego ciśnienie wewnątrzgałkowe działania analogów prostaglandyn (np. produktu LUMIGAN) u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym w razie stosowania innych analogów prostaglandyn (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bimatoprost przenika do mleka ludzkiego. W badaniach na zwierzętach wykazano, że bimatoprost przenika do mleka. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu LUMIGAN, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak jest wystarczających danych dotyczących wpływu bimatoprostu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

LUMIGAN wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. 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 maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

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 zdarzeniami 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 niemające 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 zdarzeń niepożądanych w pierwszym roku, zaś częstość przerywania terapii wyniosła 3% w 2. oraz 3. roku.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych produktu leczniczego LUMIGAN 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór lub w okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane. Najczęściej dotyczyły one oczu, miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i żaden przypadek nie był ciężki:

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz następującą klasyfikacją 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (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.

Tabela 1. Lista działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia oka	Bardzo często	Przekrwienie spojówki, świąd oka, nadmierny wzrost rzęs, periorbitopatia po zastosowaniu analogu prostaglandyn
	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/nieostre widzenie, wzmożona pigmentacja tęczówki, ściemnienie rzęs, zaczerwienie powiek, świąd powiek
	Niezbyt często	Krwawienie do siatkówki, zapalenie naczyńki, torbielowaty obrzęk plamki, zapalenie tęczówki, skurcz powiek, retrakcja powieki, rumień okołoczołowy, obrzęk powiek
	Nieznana	Dyskomfort w oku
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana	Astma, zaostrzenie astmy, zaostrzenie POChP oraz duszności
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Pigmentacja skóry wokół oczodołów
	Niezbyt często	Hirsutyzm
	Nieznana	Przebarwienie skóry (wokół oka)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Astenia
Badania diagnostyczne	Często	Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Reakcja nadwrażliwości obejmująca objawy przedmiotowe i podmiotowe uczulenia oka i alergicznego zapalenia skóry

Opis wybranych działań niepożądanych

Periorbitopatia po zastosowaniu analogu prostaglandyn (PAP)

Analogi prostaglandyn, w tym produkt leczniczy LUMIGAN, mogą wywoływać lipodystroficzne zmiany okołoozodołowe, które mogą prowadzić do pogłębienia bruzdy powieki, ptozy, zapadnięcia oczu, retrakcji powieki, inwolucji wywołanej dermatochalazą i uwidocznienia dolnej części twardówki. Zmiany są zwykle łagodne, mogą wystąpić już po miesiącu od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym LUMIGAN i mogą powodować zaburzenia pola widzenia nawet przy braku rozpoznania przez pacjenta. Periorbitopatia po zastosowaniu analogu prostaglandyn jest również związana z okołoozodołową hiperpigmentacją lub przebarwieniem skóry oraz hipertrichozą. Odnotowano, że wszystkie zmiany są częściowo lub całkowicie odwracalne po przerwaniu leczenia lub przejściu na leczenie alternatywne.

Hiperpigmentacja tęczówki

Wzmoczona pigmentacja tęczówki najczęściej ma charakter trwały. Zmiana pigmentacji wynika ze zwiększenia zawartości melaniny w melanocytach, a nie ze zwiększenia liczby melanocytów. Nieznany jest długookresowy wpływ zwiększenia pigmentacji tęczówki. Zmiana koloru tęczówki obserwowana przy podawaniu bimatoprostu do oka może być niezauważalna przez kilka miesięcy, a nawet lat. Zwykle w oczach dotkniętych zmianą brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczówki i cała tęczówka lub jej części stają się bardziej brązowawe. Wydaje się, że leczenie nie ma żadnego wpływu na znamiona i piegi tęczówki. Po 12 miesiącach stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu częstość występowania hiperpigmentacji tęczówki wynosiła 1,5% (patrz punkt 4.8) i nie uległa zwiększeniu w trakcie 3 lat leczenia.

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany

U niektórych pacjentów ze znacznym uszkodzeniem rogówki, stosujących krople do oczu zawierające fosforany, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zwapnienia rogówki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

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 – leki stosowane w jaskrze i zwężające źrenicę, analogi prostaglandyn – bimatoprost – kod ATC: S01EE03.

Mechanizm działania

Mechanizm działania, poprzez który bimatoprost obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe u ludzi, polega na zwiększaniu odpływu cieczy wodnistej oka poprzez siatkę włókien kolagenowych w kącie przesączania oka i nasilanie 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.

Skuteczność kliniczna

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 ze zdarzeniami niepożądanymi były niskie i nie różniły się w stopniu statystycznie znaczącym.

W porównaniu do leczenia samym beta-adrenolitykiem terapia skojarzona: beta-adrenolitykiem i produktem leczniczym 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 z zastosowaniem produktu leczniczego LUMIGAN 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.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu LUMIGAN u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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_{0-24h} były podobne w dniu 7. i 14. i wynosiły odpowiednio około 0,08 ng/ml i 0,09 ng•h/ml, co oznacza, że stałą wartość stężenia bimatoprostu osiągnano w czasie pierwszego tygodnia podawania do oka.

Dystrybucja

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%.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Charakterystyka u pacjentów w podeszłym wieku

Po podaniu produktu leczniczego LUMIGAN 0,3 mg/ml dwa razy na dobę średnia wartość $AUC_{0-24godz}$ 0,0634 ng•h/ml bimatoprostu u osób w podeszłym wieku (pacjenci 65-letni lub starsi) była znacznie wyższa niż 0,0218 ng•h/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 ani 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

Chlorek benzalkonium
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 ważności

2 lata.
4 tygodnie po pierwszym otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Bez specjalnych 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 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen

Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/205/001

EU/1/02/205/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 marca 2002/

Data przedłużenia pozwolenia: 20 lutego 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11/2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LUMIGAN 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór, w pojemniku jednodawkowym.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 0,3 mg bimatoprostu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór, w pojemniku jednodawkowym.

Roztwór bezbarwny.

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 leków beta-adrenolitycznych).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Tylko do jednorazowego użycia, jeden pojemnik jest wystarczający do podania produktu do obu oczu. Niezużyty roztwór należy usunąć niezwłocznie po użyciu.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego LUMIGAN u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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 nie stwierdzono niepożądanego wpływu bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór (w postaci wielodawkowej) na czynność wątroby w ciągu 24 miesięcy.

Sposób podawania

Jeśli stosuje się więcej niż jeden okulistyczny produkt leczniczy działający miejscowo, każdy z nich należy podawać w odstępie co najmniej 5 minut.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Narząd wzroku

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o możliwości periorbitopatii po zastosowaniu analogu prostaglandyn (PAP) 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 zaburzonego pola widzenia oraz różnic w wyglądzie oczu w przypadku, gdy jest leczone tylko jedno oko (patrz punkt 4.8).

Po leczeniu bimatoprostem 0,3 mg/ml krople do oczu (postać wielodawkowa) odnotowano niezbyt częste zgłoszenia torbielowatego obrzęku płamki ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Dlatego u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka obrzęku płamki (np. pacjenci z bezsoczewkowatością, pacjenci z bezsoczewkowatością rzekomą z rozdarcie tylniej części torebki soczewki) produkt leczniczy LUMIGAN należy stosować ostrożnie.

Po zastosowaniu bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór (postać wielodawkowa) odnotowano rzadkie spontaniczne zgłoszenia nawrotu przebytych zmian naciekowych rogówki lub zakażenia oczu. U pacjentów po przebytych istotnych zakażeniach wirusowych oka (np. zakażenie opryszczkowe), zapaleniu błony naczyniowej lub zapaleniu tęczówki produkt leczniczy LUMIGAN należy stosować ostrożnie.

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

Skóra

Istnieje ryzyko wzrostu włosów w miejscach, w których dochodzi do częstego kontaktu roztworu LUMIGAN ze skórą. W związku z tym ważne jest stosowanie roztworu LUMIGAN zgodnie z instrukcją i uważanie, aby nie wydostał się z oka na policzek czy inny obszar skóry.

Układ oddechowy

LUMIGAN nie został przebadany u pacjentów z upośledzoną czynnością oddechową. Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące pacjentów z POChP lub astmą w wywiadzie, jednakże dostępne są doniesienia na temat zaostrzeń astmy, duszności i POChP, jak również doniesienia na temat astmy z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania tych objawów jest nieznana. Pacjentów z POChP, astmą lub upośledzeniem czynności układu oddechowego z powodu innych stanów należy leczyć z ostrożnością.

Układ krążenia

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

(postać wielodawkowa). LUMIGAN należy stosować ostrożnie u pacjentów z tendencją do wolnego tętna lub niskiego ciśnienia tętniczego.

Inne informacje

W badaniach obejmujących podawanie bimatoprostu w stężeniu 0,3 mg/ml pacjentom z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym wykazano, że częstsza ekspozycja oka na ponad jedną dawkę bimatoprostu na dobę może osłabić działanie zmniejszające ciśnienie wewnątrzgałkowe (patrz punkt 4.5). Pacjenci stosujący LUMIGAN razem z innymi analogami prostaglandyn powinni być obserwowani pod kątem zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Produkt LUMIGAN 0,3 mg/ml w postaci jednodawkowej nie był badany u pacjentów stosujących soczewki kontaktowe.

Soczewki kontaktowe należy wyjąć przed zakropieniem i założyć po 15 minutach od zakropienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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 (postać wielodawkowa) 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 0,3 mg/ml (postać wielodawkowa) był stosowany w skojarzeniu z wieloma różnymi środkami okulistycznymi blokującymi receptory beta-adrenergiczne, bez oznak interakcji.

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

Możliwe jest osłabienie zmniejszającego ciśnienie wewnątrzgałkowe działania analogów prostaglandyn (np. produktu LUMIGAN) u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym w razie stosowania innych analogów prostaglandyn (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bimatoprost przenika do mleka ludzkiego. W badaniach na zwierzętach wykazano, że bimatoprost przenika do mleka. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu LUMIGAN, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak jest wystarczających danych dotyczących wpływu bimatoprostu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

LUMIGAN wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. 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 maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

W badaniu klinicznym trwającym 3 miesiące działania niepożądane wystąpiły u około 29% pacjentów leczonych produktem leczniczym LUMIGAN 0,3 mg/ml w postaci jednodawkowej. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było przekrwienie spojówek (w większości śladowe do łagodnego, o charakterze niezapalnym) występujące u 24% pacjentów oraz świąd oczu, występujący u 4% pacjentów. Około 0,7% pacjentów z grupy leczonej produktem LUMIGAN 0,3 mg/ml w postaci jednodawkowej w tym 3-miesięcznym badaniu przerwało leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych produktu leczniczego LUMIGAN 0,3 mg/ml krople do oczu, roztwór w postaci jednodawkowej oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane. Najczęściej dotyczyły one oczu, były łagodne i żaden przypadek nie był ciężki:

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (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.

Tabela 1. Lista działań niepożądanych

<u>Klasyfikacja układów i narządów</u>	<u>Częstość występowania</u>	<u>Działania niepożądane</u>
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Niezbyt często	Ból głowy
	Nieznana	Zawroty głowy
<i>Zaburzenia oka</i>	Bardzo często	Przekrwienie spojówek, periorbitopatia po zastosowaniu analogu prostaglandyn
	Często	Punktowe zapalenie rogówki, podrażnienie oczu, uczucie obecności ciała obcego, suchość oczu, ból oczu, świąd oczu, wzrost rzęs, rumień powiek
	Niezbyt często	Astenopia, obrzęk spojówek, światłowstręt, nasilone łzawienie, hiperpigmentacja tęczówki, nieostre widzenie, świąd powiek, obrzęk powiek,
	Nieznana	Wydzielina z oka, dyskomfort w oku
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Nieznana	Astma, zaostrzenie astmy, zaostrzenie POChP oraz duszności
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	Hiperpigmentacja skóry wokół oczodołów
	Niezbyt często	Nieprawidłowy wzrost włosów
	Nieznana	Przebarwienia skóry (wokół oka)
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Nieznana	Reakcja nadwrażliwości obejmująca objawy przedmiotowe i podmiotowe uczulenia oka i alergicznego zapalenia skóry
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Nieznana	Nadciśnienie tętnicze

Opis wybranych działań niepożądanych

Periorbitopatia po zastosowaniu analogu prostaglandyn (PAP)

Analogi prostaglandyn, w tym produkt leczniczy LUMIGAN, mogą wywoływać lipodystroficzne zmiany okołoczodołowe, które mogą prowadzić do pogłębienia bruzdy powieki, ptozy, zapadnięcia oczu, retrakcji powieki, inwolucji wywołanej dermatochalazą i uwidocznienia dolnej części twardówki. Zmiany są zwykle łagodne, mogą wystąpić już po miesiącu od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym LUMIGAN i mogą powodować zaburzenia pola widzenia nawet przy braku rozpoznania przez pacjenta. Periorbitopatia po zastosowaniu analogu prostaglandyn jest również związana z okołoczodołową hiperpigmentacją lub przebarwieniem skóry oraz hipertrichozą. Odnotowano, że wszystkie zmiany są częściowo lub całkowicie odwracalne po przerwaniu leczenia lub przejściu na leczenie alternatywne.

Hiperpigmentacja tęczówki

Wzmocniona pigmentacja tęczówki najczęściej ma charakter trwały. Zmiana pigmentacji wynika ze zwiększenia zawartości melaniny w melanocytach, a nie ze zwiększenia liczby melanocytów. Nieznany jest długookresowy wpływ zwiększenia pigmentacji tęczówki. Zmiana koloru tęczówki obserwowana przy podawaniu bimatoprostu do oka może być niezauważalna przez kilka miesięcy a nawet lat. Zwykle w oczach dotkniętych zmianą brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozprzestrzenia się koncentrycznie w kierunku obwodu tęczówki i cała tęczówka lub jej części stają się bardziej

brązowawe. Wydaje się, że leczenie nie ma żadnego wpływu na znamiona i piegi tęczówki. Po 3 miesiącach stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml w pojedynczej dawce, częstość występowania hiperpigmentacji tęczówki wynosiła 0,3%. Po 12 miesiącach stosowania bimatoprostu 0,3 mg/ml krople do oczu (postać wielodawkowa) częstość występowania hiperpigmentacji tęczówki wynosiła 1,5% (patrz punkt 4.8) i nie uległa zwiększeniu w trakcie 3 lat leczenia.

Ponad 1800 pacjentów było leczonych produktem leczniczym LUMIGAN 0,3 mg/ml (postać wielodawkowa) w badaniach klinicznych. W łącznych danych z badań III fazy stosowania produktu leczniczego LUMIGAN 0,3 mg/ml (postać wielodawkowa) w monoterapii i wspomagająco, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 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 niemające charakteru zapalnego) – do 44% pacjentów w pierwszym roku, zaś częstość stwierdzania nowych przypadków spadała do 13% w 2. roku oraz 12% w 3. roku;
- 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 zdarzeń niepożądanych w pierwszym roku, zaś częstość przerywania terapii wyniosła 3% w 2. oraz 3. roku.

W tabeli 2 przedstawiono listę działań niepożądanych zaobserwowanych w 12-miesięcznym badaniu klinicznym obejmującym produkt LUMIGAN 0,3 mg/ml (postać wielodawkowa), które były zgłaszane częściej, niż dla produktu LUMIGAN 0,3 mg/ml (w postaci jednodawkowej). Najczęściej dotyczyły one oczu, miały nasilenie małe do umiarkowanego i żaden przypadek nie był ciężki.

Tabela 2 Lista działań niepożądanych produktu leczniczego LUMIGAN 0,3 mg/ml (postać wielodawkowa)

<u>Klasyfikacja układów i narządów</u>	<u>Częstość występowania</u>	<u>Działania niepożądane</u>
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	Ból głowy
<i>Zaburzenia oka</i>	Bardzo często	Świąd oczu, nadmierny wzrost rzęs
	Często	Astenopia, obrzęk spojówek, światłowstręt, łzawienie, wzmożona pigmentacja tęczówki, nieostre widzenie
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	Świąd powiek

Poza działaniami niepożądanymi obserwowanymi po stosowaniu produktu LUMIGAN 0,3 mg/ml w postaci jednodawkowej, w tabeli 3 wymieniono dodatkowe działania niepożądane obserwowane po stosowaniu produktu LUMIGAN 0,3 mg/ml w postaci wielodawkowej. Najczęściej dotyczyły one oczu, miały nasilenie małe do umiarkowanego i żaden przypadek nie był ciężki.

Tabela 3 Lista dodatkowych działań niepożądanych produktu leczniczego LUMIGAN 0,3 mg/ml (postać wielodawkowa)

<u>Klasyfikacja układów i narządów</u>	<u>Częstość występowania</u>	<u>Działania niepożądane</u>
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Niezbyt często	Zawroty głowy
<i>Zaburzenia oka</i>	Często	Nadżerka rogówki, uczucie pieczenia w oku, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie brzegów powiek, pogorszenie

		ostrości widzenia, wysięk z oczu, zaburzenia widzenia, ściemnienie rzęs
	Niezbyt często	Krwawienie do siatkówki, zapalenie naczyńówki, torbielowaty obrzęk płamki, zapalenie tęczęwki, kurcz powiek, retrakcja powiek
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Często	Nadciśnienie tętnicze
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Niezbyt często	Nudności
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Nieznana	Rumień wokół oczodołów
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Niezbyt często	Astenia
<i>Badania diagnostyczne</i>	Często	Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem kropli do oczu zawierających fosforany

U niektórych pacjentów ze znacznym uszkodzeniem rogówki, stosujących krople do oczu zawierające fosforany zgłaszano bardzo rzadko przypadki zwapnienia rogówki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Brak jest dostępnych informacji na temat przedawkowania u ludzi; przedawkowanie jest mało prawdopodobne po podaniu produktu do worka spojówkowego.

Jeśli wystąpi przedawkowanie, leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący. W razie przypadkowego połknięcia produktu leczniczego LUMIGAN 0,3 mg/ml w postaci jednodawkowej mogą być przydatne następujące informacje: W badaniach krótkotrwałego podawania doustnego (przez zgłąbnik) myszom i szczurom, dawki bimatoprostu wynoszące do 100 mg/kg/dobę nie spowodowały żadnego działania toksycznego. Dawka taka jest co najmniej 22 razy większa od otrzymanej w razie przypadkowego spożycia całego opakowania produktu LUMIGAN 0,3 mg/ml w postaci jednodawkowej (30 pojemników jednodawkowych po 0,4 ml) przez dziecko o masie ciała 10 kg.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki oftalmologiczne – leki stosowane w jaskrze i zwężające źrenicę – analogi prostaglandyn – bimatoprost – kod ATC: S01EE03.

Mechanizm działania

Mechanizm działania, poprzez który bimatoprost obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe u ludzi, polega na zwiększaniu odpływu cieczy wodnistej oka poprzez siatkę włókien kolagenowych w kącie przesączania 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.

Skuteczność kliniczna

W 12-tygodniowym badaniu klinicznym (prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją w grupach równoległych) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu LUMIGAN 0,3 mg/ml w postaci jednodawkowej i produktu LUMIGAN 0,3 mg/ml w postaci wielodawkowej. Wykazano, że skuteczność produktu LUMIGAN 0,3 mg/ml w postaci jednodawkowej w obniżaniu IOP była nie gorsza niż skuteczność produktu LUMIGAN 0,3 mg/ml w postaci wielodawkowej w odniesieniu do zmiany IOP w słabszym oku wobec wartości wyjściowej u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem ocznym. Produkt LUMIGAN 0,3 mg/ml w postaci jednodawkowej osiągnął także skuteczność w obniżaniu IOP równoważną ze skutecznością produktu LUMIGAN 0,3 mg/ml w postaci wielodawkowej w odniesieniu do przeciętnej wartości IOP w każdym punkcie czasowym okresu obserwacji po 2, 6 i 12 tygodniach.

Podczas 12-miesięcznego stosowania produktu leczniczego LUMIGAN 0,3 mg/ml (postać wielodawkowa) 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 (postać wielodawkowa), w porównaniu do latanoprostu, stwierdzono statystycznie znamienne 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 znamienne bardziej nasilone w wypadku stosowania bimatoprostu niż latanoprostu. Jednak odsetki przerwanych terapii w związku ze zdarzeniami niepożądanymi były niskie i nie różniły się w stopniu statystycznie znamienne.

W porównaniu do leczenia samym beta-adrenolitykiem terapia skojarzona beta-adrenolitykiem i produktem leczniczym LUMIGAN 0,3 mg/ml (postać wielodawkowa) 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.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu LUMIGAN u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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_{0-24h} były podobne w dniu 7. i 14. i wynosiły odpowiednio około 0,08 ng/ml i 0,09 ng•h/ml, co oznacza, że stałą wartość stężenia bimatoprostu osiągnano w czasie pierwszego tygodnia podawania do oka.

Dystrybucja

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%.

Metabolizm

Po podaniu do oka i dotarciu do krążenia, bimatoprost jest głównym związkiem krążącym we krwi. Bimatoprost następnie podlega oksydacji, N-deetylowaniu i glukuronidacji, tworząc różnego rodzaju metabolity.

Eliminacja

Bimatoprost jest eliminowany głównie poprzez wydalanie nerkowe. Prawie 67% dożylną dawkę 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/h/kg mc.

Charakterystyka u pacjentów w podeszłym wieku

Po podaniu produktu leczniczego LUMIGAN 0,3 mg/ml dwa razy dziennie średnia wartość $AUC_{0-24godz}$ 0,0634 ng•h/ml bimatoprostu u osób w podeszłym wieku (pacjenci 65-letni lub starsi) była znacznie wyższa niż 0,0218 ng•h/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 ani 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 po 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

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 ważności

Opakowanie po 5 sztuk – 12 miesięcy
Opakowanie po 30 sztuk – 18 miesięcy
Opakowanie po 90 sztuk – 18 miesięcy
Po otwarciu koperty należy zużyć pojemniki jednodawkowe w ciągu 30 dni.

Otwarty pojemnik jednodawkowy należy usunąć niezwłocznie po użyciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Opakowanie po 5 sztuk - Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Opakowanie po 30 sztuk - Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.
Opakowanie po 90 sztuk - Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste, jednodawkowe pojemniki z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) z odrywaną końcówką.

Każdy pojemnik jednodawkowy zawiera 0,4 ml roztworu.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:
Pudełko tekturowe zawierające 5 pojemników jednodawkowych,

Pudełko tekturowe zawierające odpowiednio 30 lub 90 pojemników jednodawkowych w trzech lub dziewięciu kopertach z folii aluminiowej,
Każda koperta zawiera 10 pojemników jednodawkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/205/005
EU/1/02/205/006
EU/1/02/205/007

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 marca 2002
Data przedłużenia pozwolenia: 20 lutego 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2024

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>