

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Jeden ml zawiera 0,3 mg bimatoprostu.

Substancje pomocnicze, patrz 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Krople do oczu, roztwór.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Obniżanie podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego w przewlekłej jaskrze otwartego kąta i nadciśnieniu wewnątrzgałkowym (w monoterapii lub jako leczenie wspomagające podczas stosowaniu 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):

Lumigan został przebadany tylko u dorosłych i dlatego nie zaleca się jego stosowania u dzieci lub młodzieży.

#### 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 AlAT, AspAT i (lub) bilirubiny, w ciągu 24 miesięcy nie stwierdzono niepożądanego wpływu preparatu Lumigan na czynność wątroby.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na bimatoprost 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 wzmocnienia pigmentacji tęczówki, gdyż objawy takie zostały zaobserwowane podczas leczenia preparatem 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. Częstość po 12 miesiącach wynosiła 1,5% i nie uległa zwiększeniu w ciągu 3 lat leczenia.

Lumigan zawiera środek konserwujący – chlorek benzalkoniowy, który może być pochłaniany przez miękkie soczewki kontaktowe. Soczewki kontaktowe należy wyjąć przed zakropieniem leku i można je ponownie założyć 15 minut po podaniu leku.

Zauważono, 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, u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzoną rogówką przy częstym lub długotrwałym stosowaniu wymagany jest nadzór.

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.

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 preparatem Lumigan zgłaszano rzadko torbielowaty obrzęk płamki ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) i dlatego preparat ten należy stosować ostrożnie u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka obrzęku płamki (np. pacjenci z bezsoczewkowatością, pacjenci z bezsoczewkowatością rzekomą z rozdarcie tylniej części torebki soczewki).

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie przewiduje się interakcji u ludzi, gdyż ogólnoustrojowe stężenia bimatoprostu 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. Dlatego nie zostały przeprowadzone badania odnośnie specyficznych interakcji preparatu Lumigan z innymi lekami.

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

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

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

##### Ciąża

Nie badano bezpieczeństwa stosowania preparatu Lumigan u kobiet w ciąży. Badania na gryzoniach wykazały swoiste dla danego gatunku poronienia przy poziomach narażenia ogólnoustrojowego 33 do 97 razy wyższych od tych, które osiągane są u ludzi po podaniu do worka spojówkowego. Nie zauważono zależnego od leku wpływu na rozwój (patrz punkt 5.3). Preparatu Lumigan nie należy stosować w czasie ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne.

##### Laktacja

Nie wiadomo, czy bimatoprost przenika do mleka kobiecego, jednak substancja ta jest wydzielana do mleka szczurów po podaniu dożylnym. Zaleca się, aby nie stosować preparatu Lumigan u matek karmiących piersią.

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

Przypuszcza się, że bimatoprost nie wpływa 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 urządzenia mechanicznego.

#### 4.8 Działania niepożądane

Ponad 1800 pacjentów było leczonych preparatem Lumigan w badaniach klinicznych. W łącznych danych z badań III fazy stosowania preparatu Lumigan w monoterapii i wspomagająco, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: nadmierny wzrost rzęs - do 45% pacjentów w pierwszym roku, zaś częstość stwierdzenia 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 stwierdzenia nowych przypadków spadała do 13% w 2. roku oraz 12% w 3. roku; i świąd oczu - do 14% pacjentów w pierwszym roku, zaś częstość stwierdzenia 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.

Następujące działania niepożądane, których związek z prowadzonym leczeniem uznano za potwierdzony lub prawdopodobny, zgłaszano podczas badań klinicznych preparatu Lumigan. Najczęściej dotyczyły one oczu, miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i żaden przypadek nie był ciężki:

##### *Zakażenia i infestacja*

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): zakażenie (głównie przeziębienia i zakażenia górnych dróg oddechowych)

##### *Zaburzenia układu nerwowego*

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): ból głowy

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): zawroty głowy

##### *Zaburzenia oka*

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ): przekrwienie spojówek, nadmierny wzrost rzęs, świąd oka

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): alergiczne zapalenie spojówek, niedomoga widzenia, zapalenie powiek, zaćma, obrzęk spojówki, nadżerka rogówki, wydzielina z oka, ściemnienie rzęs, ból oka, uczucie obecności ciała obcego, wzmożona pigmentacja tęczówki, uczucie pieczenia w oku, uczucie suchości oka, podrażnienie oczu, światłowstręt, punkcikowe zapalenie rogówki, łzawienie, zaburzenia widzenia i pogorszenie ostrości widzenia

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): kurcz powiek, torbielowaty obrzęk płamki, retrakcja powieki, zapalenie tęczówki, krwawienie do siatkówki, zapalenie błony naczyniowej oka

##### *Zaburzenia naczyń*

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): nadciśnienie tętnicze

##### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): rumień powieki, świąd powieki, pigmentacja skóry wokół oka

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): obrzęk powieki, nadmierne owłosienie

##### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): astenia, obrzęki obwodowe

##### *Badania*

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

## 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 preparatu 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/m<sup>2</sup> pc. jest przynajmniej 70-krotnie wyższa niż dawka zawarta w jednej butelce preparatu Lumigan przypadkowo przyjęta przez dziecko o masie ciała 10 kg.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne preparaty przeciwjaskrowe;  
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 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<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), 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 w monoterapii, 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, 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 z działaniami niepożądanymi były niskie i nie różniły się w stopniu statystycznie znamienne.

W porównaniu do leczenia samym beta-blokerem, terapia skojarzona: beta-bloker i bimatoprost, spowodowała obniżenie średnich wartości porannego (08:00) ciśnienia wewnątrzgałkowego od -6,5 do -8,1 mmHg.

Dostępnych jest niewiele danych doświadczalnych dotyczących stosowania leku 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.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Bimatoprost przenika dobrze *in vitro* do rogówki i twardówki oka ludzkiego. Po podaniu do oka ogólnoustrojowa ekspozycja na działanie bimatoprostu jest bardzo niska, bez akumulacji w czasie. Po stosowaniu raz na dobę jednej kropli 0,03% roztworu bimatoprostu 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 leku osiągnano 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% dożylniej dawki podanej zdrowym 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 bimatoprostu dwa razy dziennie średnia wartość  $AUC_{0-24godz}$  0,0634 ng•godz/ml 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

Podawanie małym przez okres 1 roku do worka spojówkowego bimatoprostu w stężeniu  $\geq 0,03\%$  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 (około 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**

Nieznane.

### **6.3 Okres trwałości**

2 lata.

4 tygodnie po pierwszym otwarciu.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Preparat wykazuje chemiczną i fizyczną trwałość w trakcie używania przez 28 dni w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 28 dni w temperaturze 25°C, za co odpowiedzialny jest użytkownik.

### **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. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania**

Brak.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road  
Westport  
Co. Mayo  
Irlandia

## **8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/205/001-002

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

8 Marzec 2002

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



## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road  
Westport  
County Mayo  
Irlandia

## **B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

- **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

- **INNE WARUNKI**

Podmiot posiadający niniejsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi powiadomić Komisję Europejską o planach związanych z obrotem produktem leczniczym posiadającym pozwolenie na mocy tej decyzji.