

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛУМІГАН®
(LUMIGAN®)

Склад:

діюча речовина: біматопрост;

1 мл розчину містить 0,1 мг біматопросту;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид; натрію гідрофосфат, гептагідрат; кислота лимонна, моногідрат; натрію хлорид; кислота хлористоводнева розведена або натрію гідроксид; вода очищена.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий практично безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Засоби, які застосовують в офтальмології. Протиглаукомні препарати та міотичні засоби. Аналоги простагландинів.

Код АТХ. S01E E03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії, завдяки якому біматопрост знижує внутрішньоочний тиск у людини, полягає у підвищенні відтоку внутрішньоочної рідини через трабекулярну сітку і посиленні відтоку від увеосклеральних відділів ока. Зниження внутрішньоочного тиску починається приблизно через 4 години після першого застосування. Максимальний ефект досягається протягом приблизно 8 - 12 годин. Тривалість ефекту становить щонайменше 24 години.

Біматопрост є сильнодіючим засобом, що знижує внутрішньоочний тиск, належить до групи синтетичного простаміду, а за хімічною структурою – до простагландину $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), не впливає ні на один з відомих типів рецепторів простагландину. Біматопрост вибірково імітує дію нещодавно винайдених біологічно синтезованих речовин під назвою простаміди. Однак рецептор простаміду ще не був визначений за структурою.

Протягом 12-місячного дослідження застосування препарату Луміган® у дозі 0,1 мг/мл

дорослим у вигляді очних крапель середні денні значення внутрішньоочного тиску, що вимірювались під час кожного відвідування лікаря протягом усього 12-місячного періоду дослідження, відрізнялись не більше ніж на 1,1 мм рт.ст. протягом усього дня і ніколи не перевищували 17,7 мм рт.ст.

Луміган[®], 0,1 мг/мл, у вигляді очних крапель містить бензалконію хлорид у концентрації 0,02 %.

Фармакокінетика.

Під час досліджень *in vitro* біматопрост добре проникав у райдужну оболонку ока і склери людини. При інстиляції в око у дорослих системна дія біматопросту дуже низька. Системної кумуляції не відзначено. При інстиляції розчину біматопросту по 1 краплі в обидва ока один раз на добу протягом 2 тижнів максимальна концентрація ($C_{\max}$) біматопросту в плазмі крові досягалася протягом 10 хвилин після застосування і знижувалася до найнижчого рівня визначення (0,025 нг/мл) протягом 1,5 години після застосування. Середні значення $C_{\max}$ і площі під кривою концентрація-час ($AUC_{0-24 \text{ год}}$) біматопросту були порівнянними на 7-й і 14-й день застосування та становили 0,08 нг/мл і 0,09 нг*год/мл відповідно, вказуючи на те, що рівноважна концентрація біматопросту досягалася протягом першого тижня місцевого застосування.

Біматопрост помірно розподіляється в тканинах, і об'єм системного розподілу при досягненні рівноважної концентрації препарату становив 0,67 л/кг. Біматопрост знаходиться переважно в плазмі крові. Зв'язок біматопросту з білками плазми крові становить приблизно 88 %.

Біматопрост є основною циркулюючою речовиною в крові після того, як він потрапляє в системний кровообіг після інстиляції. Потім біматопрост піддається окисненню, N-діетилуванню і глюкуронуванню з утворенням різних метаболітів.

Біматопрост виводиться переважно нирками. Близько 67 % препарату, введеного внутрішньовенно здоровим добровольцям, виводилося із сечею, а 25 % – через травний тракт. Період напіввиведення біматопросту ($T_{1/2}$), визначений після його внутрішньовенного введення, становив приблизно 45 хвилин, а загальний кліренс –

1,5 л/год/кг.

Показники у літніх пацієнтів

При інстиляції розчину біматопросту 0,3 мг/мл у вигляді очних крапель два рази на добу середнє значення площі під кривою концентрація-час ($AUC_{0-24 \text{ год}}$) у літніх пацієнтів (віком від 65 років) становить 0,0634 нг*год/мл біматопросту та є значно більшим, ніж у молодих здорових дорослих осіб – 0,0218 нг*год/мл. Однак ці дані не є клінічно вагомими через те, що системний вплив як на літніх, так і на молодих осіб залишався дуже малим після інстиляції в очі. Кумуляції біматопросту в крові не спостерігалось з часом, а профіль безпеки лікарського препарату був майже однаковим для літніх і молодих пацієнтів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Зниження підвищеного внутрішньоочного тиску (ВОТ) у дорослих хворих із хронічною відкритокутовою глаукомою і внутрішньоочною гіпертензією (як монотерапія або додаткова терапія до бета-адреноблокаторів).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або допоміжних речовин, що входять до складу препарату, у тому числі до бензалконію хлориду.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії не проводили.

Не очікується жодної взаємодії у людей через те, що системні концентрації біматопросту є надзвичайно низькими (менше 0,2 мг/мл) в організмі після застосування розчину біматопросту у дозі 0,3 мг/мл у вигляді очних крапель.

Доклінічні дослідження показали, що біматопрост біотрансформується в організмі за допомогою будь-якого з численних ферментів і шляхів метаболізму та не впливає на печінкові ферменти, що беруть участь у метаболізмі лікарських препаратів.

У ході клінічних досліджень розчин біматопросту у вигляді очних крапель застосовувався одночасно з декількома різними офтальмологічними бета-адреноблокаторами (тимолол 0,5 %) без ознак взаємодії.

Одночасне застосування препарату Луміган® і препаратів для лікування глаукоми, крім топічних бета-адреноблокаторів, не вивчалось під час додаткової терапії глаукоми.

Особливості застосування.

До початку лікування пацієнтів необхідно поінформувати про можливе збільшення вій, посилення пігментації шкіри повік і пігментації райдужної оболонки очей, оскільки ці ефекти були встановлені в ході досліджень препарату Луміган®. Деякі зміни можуть виявитися постійними і можуть супроводжуватися виникненням відмінностей між очима, якщо інстиляцію препарату проводили лише в одне око. Посилення пігментації райдужної оболонки може бути постійним. Зміна пігментації викликана скоріше збільшенням вмісту меланіну в меланоцитах, аніж збільшенням кількості меланоцитів. Довготривалі побічні реакції у вигляді посиленої пігментації райдужної оболонки ока невідомі. Зміна кольору райдужної оболонки ока після очної інстиляції біматопросту може бути непомітною протягом декількох місяців або років. Зазвичай, коричнева пігментація навколо зіниці розповсюджується концентрично до зовнішньої частини райдужної оболонки ока та райдужна оболонка ока повністю або частково стає більш коричневою. Застосування препарату не впливає на появу невус або лентіго райдужної оболонки. У результаті лікування біматопростом у дозі 0,1 мг/мл у вигляді очних крапель протягом 12 місяців був відзначений тільки один випадок гіперпігментації райдужної оболонки (частота 0,5 %). Повідомлялося, що зміни пігментації в періорбітальних тканинах мають оборотний характер і зникають при припиненні

застосування.

Не досліджувалося застосування препарату Луміган® пацієнтам з порушенням дихальної функції. Доступна лише обмежена інформація про пацієнтів з астмою в анамнезі або хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Були отримані повідомлення про загострення астми, задишки та ХОЗЛ, а також повідомлення про астму в постреєстраційний період. Частота виникнення цих симптомів не встановлена. Пацієнтам з ХОЗЛ, астмою або порушеною функцією дихання внаслідок інших захворювань слід з обережністю застосовувати препарат.

Не досліджувалося застосування препарату Луміган® пацієнтам з блокадою серця або пацієнтам з неконтрольованою застійною серцевою недостатністю. Луміган® слід застосовувати з обережністю пацієнтам, схильним до низької частоти серцевих скорочень або низького артеріального тиску.

Не досліджувалося застосування препарату Луміган® пацієнтам із запальними захворюваннями очей, неоваскулярною, запальною, закритокутовою, вродженою глаукомою або вузькокутовою глаукомою.

Луміган® слід застосовувати з обережністю пацієнтам із ризиком виникнення набряку макули (при афакії, псевдофакії з ушкодженням задньої капсули кришталика).

Луміган® слід застосовувати з обережністю пацієнтам з вірусними очними інфекціями в анамнезі (наприклад простим герпесом) або увеїтом/запаленням райдужної оболонки ока.

Можливий ріст волосся на тих ділянках шкіри, на яких препарат постійно вступає в контакт зі шкірою. Необхідно застосовувати Луміган® відповідно до інструкції для медичного застосування і не допускати потрапляння препарату на шкіру.

Були повідомлення про бактеріальний кератит, пов'язаний з використанням для тепличних офтальмологічних продуктів контейнерів із кількома дозами. Ці контейнери були випадково забруднені пацієнтами, які в більшості випадків мали супутню хворобу очей. Пацієнти з розривом очної епітеліальної поверхні піддаються більшому ризику розвитку бактеріального кератиту.

Наконечник флакона-крапельниці не повинен контактувати з оком, навколишніми поверхнями, пальцями та іншими поверхнями, щоб уникнути мікробного забруднення розчину.

Луміган®, 0,1 мг/мл, містить консервант бензалконію хлорид (0,02 %), який може абсорбуватися м'якими контактними лінзами. Подразнення слизової оболонки очей та зміна кольору м'яких контактних лінз можуть також виникати внаслідок присутності бензалконію хлориду. Контактні лінзи необхідно зняти до введення препарату, їх можна одягнути через 15 хвилин після інстиляції.

Повідомлялося, що бензалконію хлорид спричиняє крапчасту кератопатію та/або токсичну виразкову кератопатію. Через те, що Луміган®, 0,1 мг/мл, містить бензалконію хлорид, його слід з обережністю застосовувати пацієнтам із синдромом «сухого ока», із ушкодженням рогівки і пацієнтам, які застосовують декілька лікарських препаратів, що містять бензалконію

хлорид, у формі очних крапель. Крім цього, необхідне спостереження за станом пацієнтів при тривалому лікуванні препаратом.

Застосування більше ніж 1 дози біматопросту на добу призводить до зменшення ефекту зниження підвищеного внутрішньоочного тиску у хворих на глаукому та у пацієнтів з підвищеним внутрішньоочним тиском. Пацієнти, які застосовують Луміган® з іншими аналогами простагландину, повинні бути під наглядом лікаря та перевіряти внутрішньоочний тиск.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Немає адекватних даних щодо застосування біматопросту вагітним жінкам.

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність, яка мала токсичний ефект для самки, при застосуванні препарату у великих дозах.

Луміган® слід застосовувати в період вагітності тільки у разі нагальної потреби, коли очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода.

Невідомо, чи проникає біматопрост у грудне молоко. Рішення щодо продовження/припинення годування груддю або продовження/припинення лікування препаратом Луміган® потрібно приймати, беручи до уваги переваги грудного вигодовування для дитини і користі від лікування для жінки.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Луміган® має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Як і у разі застосування інших очних крапель, якщо після інстиляції виникає тимчасова нечіткість зору, пацієнту необхідно зачекати доти, доки зір відновиться, перш ніж керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Застосовують дорослим: по 1 краплі закапують в уражене око (очі) 1 раз на добу, ввечері.

Доза не повинна перевищувати 1 введення 1 раз на добу, так як більш часте застосування препарату може зменшити ефект зниження підвищеного внутрішньоочного тиску.

Застосування препарату Луміган® пацієнтам з порушенням функції нирок або печінки від помірного до тяжкого ступеня не досліджувалось. Тому при лікуванні пацієнтів цієї групи необхідно дотримуватись обережності. У пацієнтів із порушенням функції печінки помірного ступеня в анамнезі або позанормовими показниками аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та/або білірубіном у нормі застосування розчину біматопросту у вигляді очних крапель не призводило до

розвитку побічної дії з боку печінки протягом 24 місяців.

Якщо застосовують більше ніж один місцевий офтальмологічний препарат, необхідно робити 5-хвилинну перерву між кожною інстиляцією.

Діти.

Ефективність і безпека застосування препарату Луміган® дітям не вивчалися, тому препарат не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років).

Передозування.

Про випадки передозування препарату Луміган® не повідомлялося. При місцевому застосуванні у вигляді очних крапель передозування малоімовірне.

У разі передозування потрібна підтримуюча та симптоматична терапія.

Побічні реакції.

У ході клінічного дослідження побічні реакції виникли приблизно у 38 % пацієнтів, які проходили курс лікування із застосуванням крапель очних Луміган®, 0,1 мг/мл. Найчастішою побічною реакцією (у 29 % пацієнтів) була гіперемія кон'юнктиви (в основному, у легкій формі і не запального характеру). Приблизно 4 % пацієнтів припинили застосування препарату внаслідок побічного ефекту, що виник протягом дослідження.

Під час клінічних досліджень крапель очних Луміган®, 0,1 мг/мл, виявлені нижчезазначені побічні реакції. Більшість із них були з боку органів зору, мали легку форму і жодна не була тяжкою.

Частоту побічних реакцій визначено таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); дуже рідко ($< 1/10\,000$); невідомо (неможливо оцінити на підставі доступних даних). Побічні реакції представлено в таблиці відповідно до класифікації систем органів у порядку зменшення їх клінічної значимості.

Система органів	Частота	Побічна реакція
З боку нервової системи	Нечасто	Головний біль
	Невідомо	Запаморочення

З боку органів зору	Дуже часто	Гіперемія кон'юнктиви
	Часто	Крапчастий кератит, подразнення слизової оболонки ока, свербіж ока, збільшення вій, біль в оці, почервоніння повік, свербіж повіки
	Нечасто	Астенопія, порушення зору, порушення функції кон'юнктиви, набряк кон'юнктиви, гіперпігментація райдужної оболонки, випадіння вій або брів, набряк повік
	Невідомо	Пігментація повіки, набряк макули, періорбітальні зміни і зміни повіки, у тому числі заглиблення борозни повіки, сухість очей, виділення з ока, набряк ока, відчуття стороннього предмета в оці, збільшена слезотеча, дискомфорт в очах, фотофобія
З боку органів дихання, торакальні і медіастинальні порушення	Невідомо	Астма, загострення астми, загострення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та задишка
З боку травного тракту	Нечасто	Нудота
З боку шкіри та підшкірних тканин	Часто	Гіперпігментація шкіри, гіпертрихоз
	Нечасто	Сухість шкіри, утворення кірки на краю повік, свербіж
	Невідомо	Зміна кольору шкіри (навколо очей)
Загальні порушення і зміни в місці введення	Часто	Подразнення в місці введення
З боку імунної системи	Невідомо	Реакція гіперчутливості, у тому числі симптоми алергії очей та алергічного дерматиту
З боку судинної системи	Невідомо	Підвищений кров'яний тиск

У ході клінічних досліджень було виявлено можливість росту волосся на тих ділянках шкіри, на яких препарат постійно вступає в контакт зі шкірою.

Термін придатності.

2 роки.

Термін зберігання препарату після першого розкриття флакона-крапельниці становить 28 діб.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 3 мл препарату у непрозорому флаконі-крапельниці з білого поліетилену низької щільності із кришкою з полістиролу, що нагвинчується.

1 флакон-крапельниця у картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Аллерган Фармасьютікалз Ірландія.

Allergan Pharmaceuticals Ireland.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Каслбар Роуд, Вестпорт, Ко. Майо, F28 AW83, Ірландія.

Castlebar Road, Westport, Co. Mayo, F28 AW83, Ireland.

Заявник.

Аллерган Фармасьютікалз Ірландія,

Allergan Pharmaceuticals Ireland,

Місцезнаходження заявника.

Каслбар Роуд, Вестпорт, Ко. Майо, Ірландія.

Castlebar Road, Westport, Co. Mayo, Ireland.