

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lumobry 0,25 mg/ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml oftalmološke raztopine vsebuje 0,25 mg (0,025 % m/m) brimonidinijevega tartrata, kar ustreza 0,0085 mg brimonidinijevega tartrata v eni kapljici.

Pomožna snov z znanim učinkom: benzalkonijev klorid (0,01 %)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina

Bistra brezbarvna do rahlo rumena oftalmološka raztopina.
pH 6,3–6,7, osmolalnost 275–320 mOsm/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lumobry v obliki kapljic za oko je indicirano za lokalno zdravljenje izolirane hiperemije veznice zaradi manjšega draženja oči pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Ena kapljica v prizadeto(-e) oko (oči) vsakih 6–8 ur, največ štirikrat na dan.

Zmanjšanje rdečine oči mora nastopiti v 5–15 minutah. Če se stanje poslabša ali vztraja dlje kot 72 ur, je treba prenehati uporabljati zdravilo, bolnika pa je treba ponovno pregledati (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

okularna uporaba

Zdravilo Lumobry je treba aplicirati v prizadeto(-e) oko (oči) ob pritisku na nazolakrimalni kanal in zapreti veke za 2 minuti. Ti postopki omogočajo zmanjšanje sistemske absorpcije zdravila, kar ima za posledico zmanjšanje pojavnosti sistemskih neželenih učinkov in povečanje lokalnega (očesnega) delovanja.

Če se zdravilo Lumobry uporablja z drugimi topikalnimi oftalmološkimi zdravili, je treba upoštevati 15-minutni presledek.

Pred in po uporabi zdravila si je treba temeljito umiti roke.

S konico dozirnega vsebnika se ne sme dotikati očesa ali okoliških struktur, da se prepreči kontaminacija.

Bolniki z okvaro ledvic in/ali jeter:

Uporaba zdravila Lumobry pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ni bila raziskana (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Lumobry se ne sme uporabljati pri naslednjih stanjih:

- dolgotrajna hiperemija očesa,
- dolgotrajno draženje oči,
- okužbe oči – mukopurulentni izcedek iz očesnih tkiv,
- bolečine v očeh,
- spremembe/motnje vida.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Lumobry je samo za občasno ali priložnostno uporabo.

Če ga je mogoče opredeliti, je treba primarno zdraviti osnovni vzrok očesne hiperemije (npr. alergijska reakcija, bolezen suhega očesa).

Zmanjšanje rdečine oči mora nastopiti v 5–15 minutah. Če se stanje poslabša ali vztraja dlje kot 72 ur, je treba prenehati uporabljati zdravilo, bolnika pa je treba ponovno pregledati.

Draženje ali rdečina oči, ki jo povzroči resna očesna bolezen, kot je okužba, tujek ali poškodba roženice, akutni glavkom ali iritis, zahteva takojšnjo zdravniško pomoč.

Srčno-žilne bolezni

V primeru sistemske absorpcije brimonidina (ob nepravilni ali daljši uporabi) lahko opazimo srčno-žilne motnje, zato je potrebna posebna previdnost pri bolnikih, ki imajo:

- hudo ali nestabilno in nenadzorovano srčno-žilno bolezen,
- cerebralno ali koronarno insuficienco,
- Raynaudov fenomen,
- ortostatsko hipotenzijo,
- obliterantni trombangiitis.

Depresija centralnega živčnega sistema

V primeru sistemske absorpcije brimonidina (ob nepravilni ali dolgotrajni uporabi), ki zlahka prehaja krvno-možgansko pregrado, lahko opazimo oslabitev delovanja centralnega živčnega sistema (omotičnost, zaspanost, sedacija itd.). Takšno delovanje lahko povzroči povečanje simptomov bolezni, zato je pri takih bolnikih, ki se zdravijo s tem zdravilom, potrebna posebna previdnost.

Sočasna uporaba drugih oftalmoloških topikalnih zdravil

Če se zdravilo Lumobry uporablja sočasno z drugimi topikalnimi oftalmološkimi zdravili, je treba upoštevati 15-minutni presledek.

Okvara jeter in/ali ledvic

Brimonidina niso proučevali pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic, zato je pri zdravljenju teh bolnikov potrebna posebna previdnost.

Pediatrična populacija

Zdravilo Lumobry se ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih.

Specifično za pomožne snovi

Zdravilo vsebuje benzalkonijev klorid in lahko povzroči draženje oči.

Znano je, da benzalkonijev klorid spremeni barvo mehkih kontaktnih leč. Izogibati se je treba stiku zdravila s kontaktnimi lečami. Kontaktne leče je treba odstraniti pred aplikacijo in pred ponovno vstavitvijo leč počakati 15 minut.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Druga očesna zdravila:

Trenutno ni podatkov o uporabi zdravila Lumobry in absorpciji sočasno uporabljenih zdravil za oči. Vendar pa je treba upoštevati kratek, 15-minutni presledek med aplikacijo zdravila Lumobry in drugih zdravil za oko.

Sistemska zdravila:

Ni podatkov o uporabi zdravila Lumobry z drugimi zdravili za sistemsko uporabo. Sistemska absorpcija brimonidina po topikalni uporabi zdravila Lumobry v očesu je omejena in ni verjetno, da bi takšna količina zdravila predstavljala sistemsko nevarnost pri uporabi drugih sistemskih zdravil (glejte poglavje 5.2). Pri višjih koncentracijah brimonidina od zdravila Lumobry (tj. 0,2 %) pa je treba upoštevati interakcije z naslednjimi zdravili.

Zaviralci monoaminooksidaze (MAO)

Zaviralci monoaminooksidaze (MAO) lahko teoretično vplivajo na presnovo brimonidina in potencialno povzročijo povečan sistemski neželeni učinek, kot je hipotenzija. Previdnost je priporočena pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce MAO, saj lahko vplivajo na presnovo in privzem aminov v obtoku.

Triciklični in tetraciklični antidepresivi

Previdnost je priporočena pri bolnikih, ki jemljejo antidepresive, ki lahko vplivajo na noradrenergični prenos.

Zaviralci centralnega živčnega sistema

Čeprav študije o interakcijah z oftalmološko raztopino brimonidinijevega tartrata niso bile izvedene, je treba upoštevati možnost aditivnega ali povečanega učinka pri uporabi zaviralcev centralnega živčnega sistema (alkohola, barbituratov, opiatov, sedativov ali anestetikov).

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, antihipertenzivi, srčni glikozidi

Agonisti adrenergičnih receptorjev alfa kot razred lahko zmanjšajo pulz in krvni tlak. Priporočena je previdnost pri sočasni uporabi zdravil, kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (očesni in sistemski), antihipertenzivi in/ali srčni glikozidi.

Agonisti/antagonisti adrenergičnih receptorjev

Previdnost je potrebna pri uvedbi sočasnega zdravljenja (ali pri spremembi odmerka) s sistemskim zdravilom (ne glede na farmacevtsko obliko), ki lahko povzroči interakcije z agonisti adrenergičnih receptorjev α ali lahko vpliva na njihovo učinkovitost, kot so agonisti ali antagonisti adrenergičnih receptorjev (npr. izoprenalin, prazosin).

Klonidin, klorpromazin, metilfenidat, rezerpin

Čeprav ni dejanskih podatkov o ravni kateholaminov v obtoku po uporabi oftalmološke raztopine brimonidinijevega tartrata, se pri uporabi kapljic za oko priporoča previdnost pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko vplivajo na presnovo in privzem aminov v obtoku, npr. klorpromazin, metilfenidat in rezerpin.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi brimonidina pri nosečnicah ni ali pa so omejeni. Pokazalo se je, da brimonidin v plazemskih koncentracijah, ki so višje od doseženih med zdravljenjem pri ljudeh, povzroča preimplantacijsko izgubo in zmanjšano postnatalno rast pri kuncih (glejte poglavje 5.3). Kot previdnostni ukrep se je treba uporabi zdravila Lumobry med nosečnostjo izogibati.

Dojenje

Ni znano, v kolikšni meri lahko brimonidinijev tartrat po okularni uporabi prehaja v mleko doječih mater. Študije na živalih so pokazale, da se brimonidin in njegovi presnovki izločajo z mlekom (za podrobnosti glejte 5.3). Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Zato se je treba med dojenjem izogibati uporabi zdravila Lumobry.

Plodnost

Ni podatkov, ki bi kazali, da lokalno uporabljen brimonidinijev tartrat vpliva na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lumobry ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Tako kot vsa zdravila, ki jih dajemo v oko, lahko povzroči prehodno zamegljen vid, kar lahko poslabša sposobnost vožnje ali upravljanja strojev, zlasti ponoči ali pri zmanjšani svetlobi. Bolnik mora počakati, da ti simptomi minejo, preden vozi ali upravlja stroje.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov je razvrščena v naslednje skupine:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

zelo redki ($< 1/10\ 000$)

neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Izkazalo se je, da je varnostni profil zdravila Lumobry podoben varnostnemu profilu vozila.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Očesne bolezni	pogosti	hiperemija očesa
	občasni	suho oko, fotofobija, izcedek iz oči, draženje oči, bolečina v očesu, občutek tujka v očeh
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	bolečina na mestu aplikacije
	občasni	pekoč občutek na mestu aplikacije, draženje na mestu aplikacije, srbenje na mestu aplikacije
Bolezni živčevja	občasni	glavobol
Srčne bolezni	občasni	palpitacije
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	trzanje mišic
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	limfocitoza, monocitoza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	nelagodje v nosu

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Žilne bolezni	občasni	hipotenzija

Zaradi nižje koncentracije zdravila Lumobry je možno tveganje za pojav znanih učinkov farmakološkega razreda, zlasti sistemskih, manjše kot pri kapljicah za oko z 0,2 % brimonidina zaradi zanemarljive sistemske izpostavljenosti zdravilu Lumobry (glejte poglavje 5.2).

V kliničnih študijah pri otrocih, zdravljenih z brimonidinom v kapljicah za oko v višji koncentraciji (0,2 %) kot del zdravljenja prirojenega glavkoma, so poročali o simptomih prevelikega odmerjanja brimonidina, kot so izguba zavesti, letargija, somnolenca, hipotenzija, hipotonija, bradikardija, hipotermija, cianoza, bledica, depresija dihanja in apneja (glejte poglavje 4.9). Ob upoštevanju, da je koncentracija brimonidina 0,025 % v zdravilu Lumobry 8-krat nižja od tiste, ki se uporablja pri zdravljenju glavkoma (0,2 %), se lahko domneva, da bi morale biti za zdravilo Lumobry tudi tveganje za resne neželene učinke, povezane z osrednjim živčevjem in perifernimi tkivi, znatno nižje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Okularno preveliko odmerjanje

Podatkov o kakršnih koli prevelikih odmerkih pri odraslih po okularni uporabi ni, ne glede na odmere.

Sistemska preveliko odmerjanje kot posledica nenamernega zaužitja

O nenamernem zaužitju brimonidina pri odraslih je zelo malo podatkov. Edini neželeni učinek, o katerem so poročali po zaužitju 0,2% raztopine brimonidina, je bila hipotenzija. Poročali so o tem, da je epizodi hipotenzije sledila povratna hipertenzija.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja po peroralni uporabi vključuje podporno in simptomatsko zdravljenje – bolniku je treba ohraniti prehodne dihalne poti.

Pri prevelikem odmerjanju drugih alfa-2-agonistov po peroralni uporabi so poročali o simptomih, kot so hipotenzija, astenija, bruhanje, letargija, sedacija, bradikardija, aritmije, mioza, apneja, hipotonija, hipotermija, depresija dihanja in epileptični napad.

Pediatrična populacija

Objavljena so poročila ali pa so poročali o resnih neželenih učinkih po nenamernem zaužitju 0,2% raztopine brimonidina (8-krat večja koncentracija kot pri zdravilu Lumobry) pri pediatrični populaciji. Pri posameznikih je prišlo do simptomov depresije osrednjega živčevja, navadno v obliki začasne kome ali nizke stopnje zavesti, letargije, somnolence, hipotonije, bradikardije, hipotermije, bledice, depresije dihanja in apneje. Če je bilo potrebno, so bolnike sprejeli na intenzivno nego in jih intubirali. Pri vseh osebah so poročali o popolnem okrevanju, običajno v 6–24 urah.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni, oznaka ATC: S01GA07

Mehanizem delovanja

Brimonidin je agonist adrenergičnih receptorjev alfa-2, ki deluje na simpatične živce in povzroči vazokonstrikcijo. Je 1000-krat bolj selektiven za adrenergične receptorje alfa-2 kot adrenergične receptorje alfa-1. Alfa-2-adrenoreceptorji so prisotni pred- in postsinaptično v žilnih tkivih. Presinaptični adrenergični receptorji alfa-2 delujejo po mehanizmu negativne povratne zveze; aktivacija teh receptorjev zavira sproščanje noradrenalina. Aktivacija postsinaptičnih adrenergičnih receptorjev alfa-2 zniža intracelularni cAMP, kar povzroči tkivno specifične učinke, vključno z vazoaktivnimi učinki. Pokazalo se je, da brimonidin deluje tako na pred- kot na postsinaptične adrenergične receptorje alfa-2 v ciliarnem telesu in tako uravnava intraokularni tlak. Zdi se, da se vazokonstrikcija, ki jo uravnava adrenergični receptor alfa-2, pojavi predvsem na venski strani.

V očesu je bilo dokazano, da agonizem adrenergičnega receptorja α_2 uravnava intraokularni tlak z moduliranjem sproščanja neurotransmiterja in zožitvijo ciliarnih krvnih žil v ciliarnem telesu ter povečanjem uveoskleralnega odtoka.

Pri biopsiji človeške veznice so bili v vzorcih identificirani adrenergični receptorji alfa-2, ki potrjujejo vazokonstriktorne (belilne) učinke, opažene v veznici.

Farmakodinamični učinki

Zdravilo Lumobry ima hiter začetek delovanja za lajšanje hiperemije veznice v 1 minuti, učinek pa traja do 8 ur.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije z zdravilom Lumobry pri uporabi 4-krat na dan so pokazale večjo učinkovitost v primerjavi s placebom pri zmanjšanju očesne hiperemije, brez pomembne tahifilaksije. Osebe z izolirano hiperemijo brez osnovne bolezni so bile vključene v dve randomizirani kontrolirani študiji. Preiskovanci so bili v razmerju 2:1 randomizirani na brimonidin 0,25 mg/ml (N=78) ali vehikel (N=39). Ena študija je trajala 28 dni in druga 5 tednov. Povprečni premik pri rezultatu rdečine očesa je bil -1,36 točke za preiskovance, ki so prejeli brimonidin, in -0,24 za preiskovance, ki so prejeli vehikel, merjeno od 5 minut po vkapanju do 240 minut po vkapanju.

Varnost brimonidina so ocenili pri 475 oseb. Incidenca neželenih učinkov je bila primerljiva s placebom. Pri udeležencih študije niso opazili klinično pomembnih sprememb znotraj očesnega tlaka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po okularni uporabi je intraokularna absorpcija hitra. Po enkratni topikalni aplikaciji 0,5 % brimonidina pri kuncih so že 10 minut po odmerjanju opazili merljive ravni brimonidina v vseh očesnih tkivih, ki so jih ocenjevali (veznici, roženici, prekatni vodki, šarenici, ciliarniku in leči).

Po peroralni uporabi pri človeku se brimonidin dobro absorbira.

Po lokalni okularni aplikaciji zdravila Lumobry pri 14 zdravih preiskovancih je bila sistemska izpostavljenost pod spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ, tj. < 0,0250 ng/ml) pri vseh preiskovancih, razen pri enem, pri katerem je bil C_{max} 0,0253 ng/ml.

Porazdelitev

Pokazalo se je, da se brimonidin porazdeli v vsa očesna tkiva po očesnem odmerjanju pri kuncih. Pri ljudeh so bile povprečne vrednosti brimonidina v vzorcih prekatne vodke približno 1 uro po enkratni kapljici 30 µl 0,1 % ali 0,15 % brimonidina 59,4 ng/ml oziroma 95,5 ng/ml. Brimonidin se veže na pigment, kar povzroči višje ravni v pigmentiranih tkivih (npr. šarenici). Vendar dolgoročne klinične študije pri ljudeh kažejo, da ni škodljivih učinkov, povezanih z vezavo na pigmentirana tkiva.

Poročajo, da so plazemske koncentracije po okularnem dajanju 0,2% raztopine dvakrat na dan 10 dni nizke (povprečna C_{max} 0,06 ng/ml). Po večkratnih vkapanjih (dvakrat na dan 10 dni) pride do rahle akumulacije v krvi. Poročajo, da je AUC_{0-12h} v stanju dinamičnega ravnovesja 0,31 ng*h/ml, po začetnem odmerku pa 0,23 ng*h/ml. Povprečni navidezni razpolovni čas v sistemske obtoke po lokalnem odmerjanju pri ljudeh je bil približno 3 ure. Vezava brimonidina na beljakovine v plazmi po lokalnem odmerjanju pri ljudeh je približno 29 %.

Biotransformacija

In vitro študije z uporabo živalskih in človeških jeter kažejo, da metabolizem v veliki meri posreduje aldehydna oksidaza in citokrom P450. Zato se zdi, da je sistemsko izločanje predvsem preko presnove v jetrih.

Izločanje

Po peroralni uporabi pri človeku se brimonidin hitro izloči. Večji del odmerka (okoli 75 %) se izloči v obliki presnovkov z urinom v 5 dneh. Nespremenjene učinkovine v urinu niso odkrili.

Linearnost/nelinearnost

O farmakokinetiki brimonidinijevega tartrata pri okularni uporabi so na voljo omejeni podatki, informacije o linearnosti ali nelinearnosti pa niso na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Objavljeni predklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, toksičnosti za razmnoževanje in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Podatki o vplivu okularno uporabljenega brimonidina na brejost živali niso na voljo. Prav tako ni znano, ali se brimonidin po okularni uporabi izloča v živalsko mleko.

Pri kuncih se je pokazalo, da brimonidinijev tartrat (peroralno) v plazemskih ravneh, ki so višje od doseženih med zdravljenjem pri ljudeh, povzroča povečano preimplantacijsko izgubo in zmanjšano postnatalno rast. Spojina se izloča v mleko podgan v laktaciji.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicerol (E422)
natrijev tetraborat dekahidrat (boraks) (E285)
borova kislina (E284)
kalijev klorid (E508)
kalcijev klorid dihidrat
natrijev klorid
benzalkonijev klorid (BAK), 25% raztopina
natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti (neodprto)

Zavržite 121 dni po prvem odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

7,5 ml raztopine, napolnjene v 10-ml plastenko iz LDPE, s kapalnim aplikatorjem (konico) iz LLDPE in dvodelno za otroke varno navojno zaporko iz PP/HDPE.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bausch + Lomb Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24 PPT3
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/03034/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. 10. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 5. 2023