

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lumobry 0,25 mg/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml silmätippaluosta sisältää 0,25 mg (0,025 % w/w) brimonidiinitartraattia, jolloin yhdessä tipassa on 0,0085 mg brimonidiinitartraattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: bentsalkoniumkloridi (0,01 %)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä silmätippaluos (pH 6,3–6,7, osmolaliteetti 275–320 mosm/kg).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievästä silmien ärsytyksestä aiheutuneen, isoituneen sidekalvon hyperemian hoitoon aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksi tippa hoidettavaan silmään 6–8 tunnin välein, korkeintaan neljä kertaa päivässä.

Silmän punoituksen pitäisi lievittyä 5–15 minuutin kuluttua lääkkeen annostelusta. Jos tila pahenee tai ei parane 72 tunnin kuluessa, lääkemaalimen käyttö on lopetettava ja potilaan tila on arvioitava uudelleen (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Silmän pinnalle.

Kun Lumobry-silmätippoja annostellaan hoidettavaan silmään, samalla painetaan kyynelkanavaa ja suljetaan silmät kahden minuutin ajaksi. Nämä toimenpiteet vähentävät lääkkeen systeemistä imeytymistä ja systeemisiä haittavaikutuksia ja lisäävät lääkkeen paikallista aktiivisuutta silmässä.

Jos Lumobry-silmätippoja käytetään muiden silmälääkkeiden kanssa, lääkkeiden antovälin on oltava 15 minuuttia.

Kädet on pestävä huolellisesti ennen lääkemaalimen käyttämistä ja sen jälkeen.

Pullon tiputinkärki ei saa koskea silmään tai silmää ympäröivään alueeseen kontaminaation estämiseksi.

Munuaisten ja maksan heikentynyt toiminta

Lumobry 0,25mg/ml -silmätippoja ei ole tutkittu potilailla, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Lumobry-silmätippoja ei saa käyttää seuraavissa sairauksissa:

- pitkittynyt silmien hyperemia
- pitkittynyt silmien ärsytys
- silmäinfektiot – limaismärkäiset eritteet silmän kudoksista
- silmäkipu
- näkökyvyn muutokset tai näköhäiriöt.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lumobry 0,25 mg/ml, silmätipat, liuos, on tarkoitettu vain jaksoittaiseen tai satunnaiseen käyttöön.

Jos silmän verekkyyden syy voidaan määrittää (esim. allerginen reaktio, kuivasilmäisyys), on ensisijaisesti hoidettava sitä.

Silmän punaisuuden pitäisi vähentyä 5–15 minuutin kuluessa lääkkeen annostelusta. Jos tila kuitenkin huononee tai ei parane 72 tunnissa, lääkevalmisteen käyttö on lopetettava ja potilaan tila on arvioitava uudelleen.

Vakavan silmäsairauden aiheuttama silmän ärsytys tai punoitus vaatii välitöntä lääkärin hoitoa. Tällaisia tiloja ja sairauksia ovat esimerkiksi infektio, vierasesine silmässä, sarveiskalvon vaurio, akuutti glaukooma tai iriitti.

Sydän- ja verisuonisairaudet

Jos brimonidiinia käytetään väärin tai pitkäaikaisesti, se voi imeytyä systeemisesti, jolloin voidaan havaita sydän- ja verisuonihäiriöitä. Tästä syystä lääkkeen käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta potilailla, joilla on:

- vaikea tai epävakaa ja hallitsematon sydän- ja verisuonisairaus
- aivoverisuonten ja sepelvaltimoiden vajaatoiminta
- Raynaud'n oireyhtymä
- ortostaattinen hypotensio
- tukkotulehdus (*thromboangiitis obliterans*).

Keskushermostolama

Jos brimonidiinia käytetään väärin tai pitkäaikaisesti, se voi imeytyä systeemisesti ja läpäisee helposti veri-aivoesteen, jolloin voidaan havaita keskushermoston toiminnan vaimenemista (pyöräytystä, uneliaisuutta, sedaatiota jne.). Tämä voi voimistaa sairauden oireita, joten erityistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa lääkevalmistetta tällaisille potilaille.

Muiden paikallisesti annosteltavien silmlääkkeiden samanaikainen käyttö

Jos Lumobry-silmätippoja käytetään samanaikaisesti muiden paikallisesti annosteltavien silmlääkkeiden kanssa, lääkkeiden antovälin on oltava 15 minuuttia.

Maksan/munuaisten heikentynyt toiminta

Brimonidiinia ei ole tutkittu potilailla, joiden maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt, joten tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Pediatriset potilaat

Lumobry 0,25 mg/ml -silmätippoja ei saa käyttää pediatristen potilaiden hoitoon.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsalkoniumkloridia, joka voi aiheuttaa silmä-ärsytystä ja jonka tiedetään värjäävän pehmeitä piilolinsejä. Kosketusta pehmeiden piilolinssien kanssa on vältettävä. Potilaita on neuvottava ottamaan piilolinssit pois ennen silmätippojen annostelua ja odottamaan vähintään 15 minuuttia annostelun jälkeen ennen piilolinssien laittamista takaisin silmiin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Muut silmälääkkeet:

Lumobry 0,25 mg/ml -silmatippojen käytöstä ja muiden samanaikaisesti käytettyjen silmälääkkeiden imeytymisestä ei ole tällä hetkellä saatavilla tietoja. Lumobry 0,25 mg/ml -silmatippojen ja muiden silmälääkkeiden annostelun välillä on kuitenkin pidettävä lyhyt 15 minuutin tauko.

Systeemiset lääkkeet:

Lumobry 0,25 mg/ml -silmatippojen käytöstä samanaikaisesti muiden systeemisesti annettujen lääkevalmisteiden kanssa ei ole tietoja. Kun Lumobry 0,25 mg/ml -silmatippoja annostellaan paikallisesti silmään, brimonidiinin systeeminen imeytyminen on vähäistä. On epätodennäköistä, että tämä määrä lääkeainetta muodostaisi riskiä muiden systeemisesti annettujen lääkeaineiden käytölle (ks. kohta 5.2). Jos lääkkeen brimonidiinipitoisuus on suurempi kuin Lumobry-silmätipoissa (eli 0,2 %), yhteisvaikutukset seuraavien lääkkeiden kanssa on otettava huomioon.

Monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjät

Monoamiinioksidaasin eli MAO:n estäjät voivat teoriassa vaikuttaa brimonidiinin metaboliaan ja johtaa mahdollisesti systeemisten haittavaikutusten, kuten hypotension, lisääntymiseen. Verenkierrassa esiintyvien amiinien metaboliaan ja soluunottoon vaikuttavia MAO:n estäjiä käyttävien potilaiden hoidossa on siis noudatettava varovaisuutta.

Trisykliset ja tetrasykliset masennuslääkkeet

Noradrenergiseen transmissioon vaikuttavia masennuslääkkeitä käyttävien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Keskushermostoa lamaavat lääkkeet

Vaikka brimonidiinitartraattia sisältävällä silmatippaliuoksella ei ole tehty erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia, samanaikaisessa käytössä keskushermostoa lamaavien aineiden (alkoholi, barbituraatit, opiaatit, sedatiivit ja anesteetit) kanssa on otettava huomioon, että ne voivat lisätä tai tehostaa toistensa vaikutusta.

Beetasalpaajat, verenpainelääkkeet ja sydänglykosidit

Alfa-agonistit voivat alentaa sykettä ja verenpainetta. Varovaisuutta on syytä noudattaa samanaikaisessa käytössä beetasalpaajien (silmaan annosteltavien ja systeemisten), verenpainelääkkeiden ja/tai sydänglykosidien kanssa.

Adrenergisen reseptoreiden agonistit tai antagonistit

Varovaisuutta on noudatettava, kun aletaan käyttää samanaikaisesti systeemistä lääkettä (tai sen annostusta muutetaan) (lääkemuodosta riippumatta), jolla voi olla yhteisvaikutus α -adrenergisten agonistien kanssa tai joka voi vaikuttaa niiden aktiviteettiin. Näitä lääkkeitä ovat esim. adrenergisen reseptoreiden agonistit tai antagonistit, kuten isoprenaliini ja pratsosiini.

Klonidiini, klooripromatsiini, metyylyfenidaatti ja reserpiini

Brimonidiinitartraattisilmätippojen annostelun jälkeen verenkierrassa ilmenevien katekoliamiinien pitoisuuksista ei ole tutkimustietoa. Silmatippojen käytössä on kuitenkin oltava varovainen, jos potilas saa lääkettä, joka voi vaikuttaa verenkierrassa esiintyvien amiinien metaboliaan ja soluunottoon. Tällaisia lääkkeitä ovat esim. klooripromatsiini, metyylyfenidaatti ja reserpiini.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Brimonidiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Kaneilla brimonidiinin on osoitettu estävän hedelmöityneen munasolun kiinnittymistä ja vähentävän syntymänjälkeistä kasvua plasmassa ilmenevillä pitoisuuksilla, jotka olivat ihmisillä hoidon aikana todettavia pitoisuuksia korkeampia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Lumobry 0,25 mg/ml -silmätippojen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, missä määrin brimonidiinitartraatti erittyy ihmisillä äidinmaitoon, kun sitä on annosteltu silmään. Eläimillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet brimonidiinin ja sen metaboliittien erittyvän maitoon (ks. lisätietoja kohdasta 5.3). Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Tästä syystä Lumobry 0,25 mg/ml -silmätippojen käyttöä on vältettävä imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Paikallisesti silmään annetun brimonidiinitartraatin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lumobry 0,25 mg/ml -silmätipoilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Kuten kaikki silmään annostellut lääkkeet, myös Lumobry voi aiheuttaa ohimenevää näön hämärtymistä, joka voi vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita, etenkin yöllä tai hämärässä valaistuksessa. Potilas voi ajaa autoa tai käyttää koneita vasta, kun oireet ovat hävinneet.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen (> 1/10)

Yleinen (> 1/100, < 1/10)

Melko harvinainen (> 1/1 000, < 1/100)

Harvinainen (> 1/10 000, < 1/1 000)

Hyvin harvinainen (< 1/10 000)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Lumobry 0,25 mg/ml -silmätippojen turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin vehikkelillä.

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyysluokka	Haittavaikutus
Silmät	Yleinen	Silmän verokkyys
	Melko harvinainen	Kuivasilmäisyys, valonarkuus, silmän eritteet, silmä-ärsytys, silmäkipu, roskan tunne silmässä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Antopaikan kipu
	Melko harvinainen	Antopaikan kirvely, antopaikan ärsytys, antopaikan kutina
Hermosto	Melko harvinainen	Päänsärky
Sydän	Melko harvinainen	Sydämentykytys
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Lihasnnytkähdykset
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Lymfocytoosi, monosytoosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Epämiellyttävä tunne nenässä

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyysluokka	Haittavaikutus
Verisuonisto	Melko harvinainen	Hypotensio

Koska Lumobry 0,25 mg/ml -silmätippojen brimonidiinipitoisuus on pienempi kuin silmätipoilla, joiden brimonidiinipitoisuus on 0,2 %, niiden farmakologisen luokan tunnettujen vaikutusten riskin odotetaan olevan pienempi. Tämä koskee etenkin systeemisiä haittavaikutuksia, sillä Lumobry 0,25 mg/ml -silmätippojen systeeminen imeytyminen on vähäistä tai olematonta (ks. kohta 5.2).

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa brimonidiinisilmätippoja (suurempi lääkeainepitoisuus 0,2 %) käytettiin osana synnyntäistä glaukoomaa sairastavien lasten lääkehoitoa, ilmoitettiin brimonidiiniyliannostuksen oireita, kuten tajuttomuutta, letargiaa, uneliaisuutta, hypotensiota, hypotoniaa, bradykardiaa, hypotermiaa, syanoosia, kalpeutta, hengityslamaa ja apneaa (ks. kohta 4.9). Kun otetaan huomioon, että Lumobry-silmätippojen brimonidiinipitoisuus (0,025 %) on kahdeksan kertaa pienempi kuin glaukooman hoitoon käytetyn valmisteiden (0,2 %), voidaan olettaa, että Lumobry-valmisteiden keskushermostoon ja ääreiskudoksiin kohdistuvien vakavien haittavaikutusten riski on vastaavasti merkittävästi pienempi.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostus silmään

Valmisteiden silmään annostelun aiheuttamasta yliannostuksesta aikuisilla ei ole olemassa tietoja millään annoksella.

Valmisteiden tahattomasta suun kautta ottamisesta aiheutunut systeeminen yliannostus

Brimonidiinin tahattomasta suun kautta ottamisesta aikuisilla on vain hyvin rajallisesti tietoa. Ainoa tähän mennessä raportoitu haittavaikutus on hypotensio, kun oli otettu 0,2-prosenttista brimonidiinia. Raportoidussa tapauksessa hypotensiivistä episodista oli seurannut rebound-hypertensio.

Suun kautta ottamisesta aiheutuneen yliannostuksen hoitoon kuuluvat elintoimintoja tukevat ja oireenmukaiset toimenpiteet; potilaan hengitystiet on pidettävä auki.

Muiden alfa-2-agonistien suun kautta tapahtuneen yliannostuksen on raportoitu aiheuttaneen verenpaineen alenemista, voimattomuutta, oksentelua, letargiaa, sedaatiota, bradykardiaa, sydämen rytmihäiriöitä, mioosia, apneaa, hypotoniaa, hypotermiaa, hengityslamaa ja kouristuksia.

Pediatriset potilaat

Lasten vahingossa nauttimien 0,2-prosenttisten brimonidiinitippojen (brimonidiinipitoisuus 8 kertaa suurempi kuin Lumobry-silmätipoissa) aiheuttamista vakavista haittavaikutuksista on kirjoitettu julkaisuissa tai niistä on raportoitu. Lapsilla esiintyi keskushermostolaman oireita, yleensä ohimenevää koomaa tai tajunnan tason laskua, letargiaa, uneliaisuutta, hypotoniaa, bradykardiaa, hypotermiaa, kalpeutta, hengityslamaa ja apneaa. Oireet vaativat tehohoitoa ja joskus intubaatiota. Kaikki lapset toipuivat täysin yleensä 6–24 tunnin kuluessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: silmätautien lääkkeet; ATC-koodi: S01GA07

Vaikutusmekanismi

Brimonidiini on alfa-2-adrenergisen reseptorin agonisti, joka vaikuttaa sympaattiseen hermostoon aiheuttaen verisuonten supistumista. Se on tuhat kertaa selektiivisempi alfa-2-adrenergisen reseptorin kuin alfa-1-adrenergisen reseptorin suhteen. Alfa-2-adrenergisiä reseptoreita on sekä pre- että postsynaptisesti verisuonikudoksissa. Presynaptiset alfa-2-adrenergiset reseptorit toimivat negatiivisena palautemekanismina: näiden reseptorien aktivaatio estää noradrenaliinin vapautumista. Postsynaptisten alfa-2-adrenergisten reseptorien aktivaatio vähentää solujen välistä syklistä adenosinimonofosfaattia (cAMP), mikä johtaa kudoksohittaviin vaikutuksiin, kuten vasoaktiivisiin vaikutuksiin. Brimonidiiniin on osoitettu vaikuttavan silmänpaineeseen vaikuttamalla silmän sädekehän pre- ja postsynaptisiin alfa-2-adrenergisiin reseptoreihin. Alfa-2-adrenergisten reseptoreiden välittämä verisuonten supistuminen vaikuttaa tapahtuvan pääasiassa laskimoiden puolella.

Silmässä alfa-2-adrenergisen reseptorin agonismin on osoitettu säätelevän silmänpainetta muuntamalla hermovälittäjäaineiden vapautumista ja sädekehän verisuonten supistumista ja lisäämällä uveoskleraalista ulosvirtausta.

Alfa-2-adrenergisiä reseptoreja on tunnistettu ihmisen sidekalvon biopsianäytteissä, mikä tukee sidekalvoissa havaitua vasokonstriktiivista ("blanching" eli vaalentavaa eli punaisuutta vähentävää) vaikutusta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Lumobry 0,25 mg/ml -silmatippojen vaikutus sidekalvon verekkyyden vähentämiseksi alkaa nopeasti 1 minuutin kuluessa, ja vaikutus voi kestää 8 tunnin ajan.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliiniset tutkimukset osoittavat neljä kertaa päivässä käytettyjen Lumobry 0,25 mg/ml -silmatippojen paremmuuden silmän verekkyyden hoidossa lumelääkkeeseen verrattuna ilman merkittävää takyfylaksia. Tutkittavat, joilla oli todettu silmän verekkyyden ilman muuta taustasairautta, otettiin mukaan kahteen satunnaistettuun, kontrolloituun tutkimukseen. Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan brimonidiinia 0,25 mg/ml (n = 78) tai vehikkeliä (n = 39). Toinen tutkimus kesti 28 päivää ja toinen 5 viikkoa. Silmien punaisuuden vähenemisen keskimääräisen muutoksen pisteet olivat -1,36 pistettä brimonidiinia saaneilla potilailla ja -0,24 vehikkeliä saaneilla potilailla mitattuna 5–240 minuuttia valmisteen annostelun jälkeen.

Brimonidiinin turvallisuutta arvioitiin 475 tutkittavalla. Haittavaikutusten yleisyys oli verrattavissa lumelääkkeen haittavaikutusten yleisyyteen. Tutkimusten osallistujilla ei havaittu kliinisesti merkittäviä silmänpaineen muutoksia.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Silmään annettu brimonidiini imeytyy nopeasti silmään. Kun 0,5-prosentista brimonidiinia oli annettu kerta-annoksena paikallisesti kaneille, kaikissa tarkastelluissa silmän kudoksissa (sidekalvo, sarveiskalvo, kammioneste, värikalvo, sädekehä ja mykiö) havaittiin mitattavia määriä brimonidiinia jopa 10 minuutin kuluttua annon jälkeen.

Suun kautta ihmiselle annettu brimonidiini imeytyy hyvin.

Kun Lumobry 0,25 mg/ml -silmatippoja annettiin paikallisesti silmään 14 terveelle vapaaehtoiselle, systeeminen altistus oli alle määritysrajan (LLOQ; < 0,0250 ng/ml) miltei kaikilla tutkittavilla, lukuun ottamatta yhtä tutkittavaa, jonka C_{max} oli 0,0253 ng/ml.

Jakautuminen

Brimonidiinin om osoitettu jakautuvan kaneilla kaikkiin silmän kudoksiin silmään annostelun jälkeen. Ihmisellä brimonidiinin keskimääräinen pitoisuus kammionestenäytteissä, jotka oli otettu noin tunnin kuluttua 30 mikrol:n tipan annostelusta, oli 0,1-prosenttisen brimonidiinin annostelun jälkeen 59,4 ng/ml ja 0,15-prosenttisen brimonidiinin annostelun jälkeen 95,5 ng/ml. Brimonidiini sitoutuu pigmenttiin, mikä johtaa suurempiin pitoisuuksiin pigmentoituneissa kudoksissa (esim. iiriksessä). Pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa ihmisillä ei kuitenkaan havaittu pigmentoituneisiin kudoksiin sitoutumiseen liittyviä haittavaikutuksia.

Kun 0,2-prosenttista liuosta annettiin silmään kahdesti päivässä 10 päivän ajan, pitoisuudet plasmassa olivat pieniä (keskimääräinen C_{max} oli 0,06 ng/ml). Vähäistä kertymistä vereen havaittiin toistuvan annon (kaksi kertaa päivässä 10 päivän ajan) jälkeen. Vakaassa tilassa AUC_{0-12h} -arvo oli 0,31 ng · h/ml verrattuna arvoon 0,23 ng · h/ml ensimmäisen annon jälkeen. Keskimääräinen puoliintumisaika systeemissä verenkierrassa oli ihmisellä noin 3 tuntia paikallisen annon jälkeen. Noin 29 % brimonidiinista sitoutuu ihmisessä plasman proteiineihin paikallisen annon jälkeen.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimukset, joissa käytettiin eläimen ja ihmisen maksakudosta, osoittivat, että metaboliaa välittävät suurelta osin aldehydioksidaasi ja sytokromi P450. Tästä syystä systeeminen eliminaatio näyttää tapahtuvan ensisijaisesti maksametabolian kautta.

Eliminaatio

Suun kautta tapahtuneen annon jälkeen brimonidiini eliminoituu nopeasti ihmisestä. Suurin osa annoksesta (suunnilleen 75 %) erittyi metaboliitteina virtsaan viiden päivän kuluessa; muuttumatonta lääkeainetta ei ole todettu virtsasta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Silmään annetun brimonidiinitartraatin farmakokinetiikasta on saatavilla vain rajoitetusti tietoa ja lineaarisuudesta tai ei-lineaarisuudesta ei ole saatavilla tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten julkaistut tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Silmään annetun brimonidiinin vaikutuksesta eläinten tiineyteen ei ole olemassa tietoja. Ei myöskään tiedetä, erittykö brimonidiini eläimillä maitoon silmään annostelun jälkeen.

Kaneilla suun kautta annetun brimonidiinitartraatin on osoitettu estävän hedelmöittyneen munasolun kiinnittymistä ja vähentävän syntymänjälkeistä kasvua plasmassa ilmenevillä pitoisuuksilla, jotka olivat ihmisillä hoidon aikana saavutettavia pitoisuuksia korkeampia. Yhdiste erittyy imettävän rotan maitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glyseroli (E422)

Booraksi (E285)

Boorihappo (E284)

Kaliumkloridi (E508)

Kalsiumkloridihydraatti

Natriumkloridi

Bentsalkoniumkloridi (BAK), liuos (25 %)

Natriumhydroksidi (E524) pH:n säätöön

Kloorivetyhappo (E507) pH:n säätöön

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta (avaamattomana).

Hävitettävä 121 päivää ensimmäisen avaamiskerran jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

7,5 ml lääkevalmistetta 10 ml:n LDPE-pullossa, jossa on LLDPE-tiputin ja kaksiosainen lapsiturvallinen PP/HDPE-kierrekorkki.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

43026

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.5.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lumobry 0,25 mg/ml, ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 0,25 mg (0,025 % w/w) brimonidintartrat (motsvarande 0,0085 mg brimonidintartrat per droppe).

Hjälpämne med känd effekt: bensalkoniumklorid (0,01 %)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning

Klar, färglös till ljus gul lösning (pH 6,3-6,7, osmolalitet 275-320 mOsm/kg)

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Isolerad konjunktival hyperemi hos vuxna, orsakad av lätt ögonirritation.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

En droppe i det påverkade ögat (ögonen) med 6 till 8 timmars mellanrum, högst fyra gånger dagligen.

Minskad rodnad i ögat bör inträda inom 5-15 minuter. Om tillståndet förvärras eller kvarstår längre än 72 timmar ska behandlingen avbrytas och patienten undersökas på nytt (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

Okulär användning.

Omedelbart efter att Lumobry har administrerats användas i det påverkade ögat (ögonen), bör patienten trycka ett finger mot tårkanalen och blunda i 2 minuter. Detta minskar den systemiska absorptionen av läkemedlet vilket resulterar i en minskning av systemiska biverkningar och en ökning av lokal aktivitet.

Om Lumobry används samtidigt med andra topikala ögonläkemedel bör läkemedlen ges med 15 minuters mellanrum.

Tvätta händerna noggrant före och efter användning.

För att undvika kontaminering ska flaskans spets inte komma i kontakt med ögat eller omkringliggande område.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Lumobry har inte studerats hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Lumobry ska inte användas vid följande tillstånd:

- långvarig okulär hyperemi
- långvarig irritation i ögat
- okulära infektioner - mukopurulent sekret från de okulära vävnaderna
- ögonsmärta
- synförändringar/synrubbingar

4.4 Varningar och försiktighet

Lumobry är endast för intermittent eller tillfällig användning.

Om det är möjligt att identifiera den underliggande orsaken till okulär hyperemi (t.ex. allergisk reaktion, torra ögon-syndrom) ska denna primärt behandlas.

Minskad rodnad i ögat bör inträda inom 5-15 minuter. Om tillståndet förvärras eller kvarstår längre än 72 timmar ska behandlingen avbrytas och patienten undersökas på nytt.

Ögonirritation eller rödögdhet orsakad av en allvarlig okulär sjukdom, såsom en infektion, främmande föremål eller skada i hornhinnan, akut glaukom eller irit kräver omedelbar läkarvård.

Kardiovaskulära sjukdomar

Vid systemisk absorption av brimonidin (när det används felaktigt eller under lång tid) kan kardiovaskulära störningar uppträda. Därför krävs extra övervakning av patienter med:

- allvarlig eller instabil och okontrollerad kardiovaskulär sjukdom
- cerebral eller koronar insufficiens
- Raynauds fenomen
- ortostatisk hypotoni
- thromboangiitis obliterans

CNS-depression

Vid systemisk absorption av brimonidin (när det används felaktigt eller under lång tid) som lätt passerar blod-hjärnbarriären, kan dämpning av centrala nervsystemets funktioner märkas (yrsel, sömnhet, sederig etc.). Detta kan resultera i en ökning av sjukdomssymtom och därför bör särskild försiktighet iaktas hos dessa patienter som behandlas med produkten.

Samtidig användning av andra oftalmiska läkemedel för topikalt bruk

Om Lumobry används samtidigt med andra topikala ögonläkemedel bör läkemedlen ges med 15 minuters mellanrum.

Nedsatt lever-/njurfunktion

Brimonidin har inte studerats hos patienter med nedsatt lever-/njurfunktion. Därför krävs extra försiktighet vid behandling av dessa patienter.

Pediatrik population

Lumobry 0,25 mg/ml ögondroppar, lösning, ska inte användas till barn och ungdomar.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller bensalkoniumklorid och kan orsaka ögonirritation. Bensalkoniumklorid kan missfärga mjuka kontaktlinser. Kontakt mellan läkemedlet och kontaktlinser ska undvikas. Kontaktlinser ska tas ut före applicering av läkemedlet, och minst 15 minuter ska passera innan kontaktlinserna sätts in igen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Andra okulära läkemedel:

Det finns för närvarande ingen information om användning av Lumobry och samtidig absorption av andra okulära läkemedel. Ändå ska ett kort intervall om 15 minuter bibehållas mellan applicering av Lumobry och andra okulära läkemedel.

Systemisk medicinering:

Det finns ingen information tillgänglig om användning av Lumobry med andra systemiskt administrerade läkemedel. Systemisk absorption av brimonidin är begränsad efter applicering av Lumobry 0,25 mg/ml i ögat och utgör troligen inte någon risk vid samtidig användning av andra systemiskt administrerade läkemedel (se avsnitt 5.2). För högre koncentrationer av brimonidin än Lumobry (tdvs. 0,2 %), måste interaktioner med följande läkemedel tas i beaktande.

Monoaminoxidas (MAO)-hämmare

Monoaminoxidas (MAO)-hämmare kan teoretiskt störa metabolismen av brimonidin och potentiellt resultera i en ökad systemisk effekt såsom lågt blodtryck. Försiktighet rekommenderas hos patienter som använder MAO-hämmare, vilka kan påverka metabolismen och upptaget av cirkulerande aminer.

Tricykliska och tetracykliska antidepressiva läkemedel

Försiktighet bör iaktas hos patienter som använder antidepressiva läkemedel vilka kan påverka den noradrenerga transmissionen.

CNS-dämpande medel

Även om specifika läkemedelsinteraktionsstudier inte har utförts på oftalmiska lösningar innehållande brimonidintartrat, bör en potentiell additiv eller potentiell effekt tillsammans med CNS-depressiva medel (alkohol, barbiturater, opiater, sedativa, eller anestetika) tas i beaktande.

Betablockare, antihypertensiva läkemedel, hjärtglykosider

Alfa-receptoragonister, som läkemedelsgrupp, kan orsaka sänkning av puls och blodtryck. Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av läkemedel såsom betareceptorblockare (oftalmiska och systemiska), antihypertensiva läkemedel och/eller hjärtglykosider.

Adrenoceptoragonister/antagonister

Försiktighet krävs under initial samtidig användning (eller vid en dosförändring) av ett systemiskt läkemedel (oberoende av läkemedelsform) som kan orsaka interaktioner med α -adrenerga agonister eller påverka effekten av sådana läkemedel såsom adrenoceptoragonister eller -antagonister (t.ex. isoprenalin, prazosin).

Klonidin, klorpromazin, metylfenidat, reserpin

Det finns ingen information angående nivåer av cirkulerande katekolaminer efter tillförsel av oftalmisk lösning innehållande brimonidintartrat. Försiktighet rekommenderas dock för patienter som behandlas med läkemedel som kan påverka metabolismen och upptaget av cirkulerande aminer, t.ex. klorpromazin, metylfenidat och reserpin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av brimonidin hos gravida kvinnor. Hos kaniner har brimonidintartrat, vid plasmakoncentrationer som var högre än de som erhålls vid användning hos människa, visats ge minskat antal implantationer och postnatal tillväxthämning (se avsnitt 5.3). Som en säkerhetsåtgärd ska användning av Lumobry undvikas under graviditet.

Amning

Det är okänt till vilken grad brimonidin passerar över i human modersmjölk efter okulär användning. Djurstudier har visat att brimonidin och dess metaboliter utsöndras i mjölk (för detaljer se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan ej uteslutas. Därför ska användning av Lumobry undvikas under amning.

Fertilitet

Det finns inga data från människa som tyder på att topikal okulär administrering av brimonidintartrat påverkar fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lumobry har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Som med alla läkemedel som administreras i ögat/ögonen, kan det orsaka tillfällig dimsyn som kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner, speciellt på natten eller vid reducerad belysning. Patienten ska vänta med att framföra fordon eller använda maskiner tills symtomen har gått över.

4.8 Biverkningar

Följande terminologi har använts för att klassificera förekomsten av biverkningar:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

I kliniska studier har Lumobry visats ha liknande säkerhetsprofil som produkten utan aktiv substans (vehikel).

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Ögon	Vanliga	Okulär hyperemi
	Mindre vanliga	Torra ögon, ljuskänslighet, rinnande ögon, ögonirritation, ögonsmärta, känsla av främmande föremål i ögat/ögonen
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Smärta vid appliceringsstället
	Mindre vanliga	Irritation, brännande känsla eller klåda vid appliceringsstället
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Huvudvärk
Hjärtat	Mindre vanliga	Hjärtklappning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelryckning
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Lymfocytos, monocytos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Nasalt obehag
Blodkärl	Mindre vanliga	Hypotoni

Då Lumobry 0,25 mg/ml innehåller lägre koncentration av brimonidin, förväntas risken för kända farmakologiska klasseffekter vara lägre än för ögondroppar innehållande 0,2 % brimonidin, särskilt

de systemiska effekterna eftersom Lumobry 0,25 mg/ml har försumbar systemisk exponering (se avsnitt 5.2).

I kliniska studier där barn behandlats med ögondroppar med högre koncentration av brimonidin (0,2 %), som del av behandlingen av kongenitalt glaukom, har symptom på brimonidinöverdos såsom medvetlöshet, letargi, somnolens, hypotoni, låg muskeltonus, bradykardi, hypotermi, cyanos, blekhet, andningsdepression och apné rapporterats (se avsnitt 4.9). Med tanke på att koncentrationen brimonidin i Lumobry (0,025%) är 8 gånger lägre än den som används för att behandla glaukom (0,2 %), kan risken för allvarliga biverkningar relaterade till centrala nervsystemet och perifer vävnad antas vara signifikant lägre för Lumobry.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Oftalmisk överdosering

Det finns inga data tillgängliga om överdosering hos vuxna efter oftalmisk användning (oavsett dos).

Systemisk överdosering vid oavsiktligt intag

Det finns mycket begränsad information om oavsiktligt intag av brimonidin hos vuxna. Den enda biverkning som rapporterats är hypotoni efter intag av 0,2 % brimonidin i lösning. Efter denna episod av hypotoni följde s.k. rebound hypertoni.

Behandling av peroral överdosering inkluderar stödjande och symptomatisk behandling; patientens luftvägar ska hållas fria.

Perorala överdoser av andra alfa-2-agonister har rapporterats ge symptom såsom blodtrycksfall, asteni, kräkning, letargi, sedering, bradykardi, arytmier, mios, apné, hypotoni, hypotermi, andningsdepression och kramper.

Pediatrisk population

Fall av allvarliga biverkningar efter oavsiktligt peroralt intag av 0,2 % brimonidin (8 gånger högre koncentration än i Lumobry) hos pediatrika patienter har publicerats eller rapporterats. Patienterna drabbades av symptom på CNS-depression, typisk tillfällig koma eller låg medvetandenivå, letargi, somnolens, hypotoni, bradykardi, hypotermi, blekhet, andningsdepression och apné och behövde läggas in på intensivvårdsavdelning och intuberas om det var indicerat. Alla patienterna rapporterades ha tillfrisknat fullt, vanligtvis inom 6 till 24 timmar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Oftalmologiska medel, ATC-kod: S01GA07

Verkningsmekanism

Brimonidin är en alfa-2-receptoragonist som påverkar sympatiska nervsystemet och ger vasokonstriktion. Det är 1 000 gånger mer selektivt med avseende på alfa-2-receptorn än på alfa-1-receptorn. Alfa-2-receptorer förekommer både pre-och postsynaptiskt i vasculära vävnader.

Presynaptiska alfa-2-receptorer fungerar som negativ feedback; aktiveringen av dessa receptorer inhiberar frisläppning av noradrenalin. Aktivering av postsynaptiska alfa-2-receptorer minskar intracellulärt cAMP vilket leder till vävnadsspecifika effekter, inklusive vasoaktiva effekter. Brimonidin har visats verka på både pre-och postsynaptiska alfa-2-receptorer i ciliärkroppen för att mediera intraokulärt tryck. Alfa-2-receptorer-medierad vasokonstriktion verkar förekomma främst i vener.

I ögat har α_2 -adrenerg receptoragonism visats reglera det intraokulära trycket genom att modulera frisättning av neurotransmittorer och ciliära blodkärlsförträngningar i ciliärkroppen och öka det uveosklerala utflödet.

Alfa-2-adrenerga receptorer har identifierats i humana konjunktivala biopsiprover, vilket stöder de vasokonstriktiva ("blanching") effekter som observerats i bindhinnan.

Farmakodynamisk effekt

Lumobry har en snabb insättande effekt för lindring av konjunktival hyperemi inom 1 minut och en varaktig effekt på upp till 8 timmar.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier med Lumobry med användning högst 4 gånger dagligen har visat överlägsenhet gentemot placebo när det gäller att minska okulär hyperemi utan signifikant takyfyax.

Försökspersoner med isolerad hyperemi utan underliggande sjukdomstillstånd inkluderades i två randomiserade kontrollerade studier. Försökspersonerna randomiserades 2:1 till brimonidin 0,25 mg/ml (N=78) eller placebo (N=39). Studiernas varaktighet var 28 dagar respektive 5 veckor. Medelförskjutningen av poäng för rödögdhet var -1,36 poäng hos försökspersoner som fick brimonidin och -0,24 hos försökspersoner som fick placebo, mätt från 5 minuter efter instillation upp till 240 minuter efter instillation.

Säkerheten för brimonidin utvärderades hos 475 försökspersoner. Incidensen av biverkningar var jämförbar med placebo. Inga kliniskt signifikanta intraokulära tryckförändringar observerades hos studiedeltagare.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter okulär administrering är den intraokulära absorptionen snabb. Efter en enda topikal administrering av 0,5 % brimonidin till kaniner observerades mätbara nivåer av brimonidin i alla bedömda ögonvävnader (bindhinna, hornhinna, kammervatten, iris, ciliärkropp och lins) inom 10 minuter efter dosering.

Efter oral administrering till människa absorberas brimonidin väl.

Efter topikal okulär dosering av Lumobry hos 14 friska försökspersoner, var den systemiska exponeringen under den nedre gränsen för kvantifiering (LLOQ, d.v.s. < 0,0250 ng/ml) hos alla försökspersoner utom en som visade ett C_{max} på 0,0253 ng/ml.

Distribution

Brimonidin har visats distribueras till alla ögonvävnader efter okulär dosering hos kaniner. I prover från kammervatten hos människor vilka togs cirka 1 timme efter en enda droppe (30 μ l) brimonidin 0,1 % eller 0,15 %, uppmättes genomsnittliga nivåer brimonidin på 59,4 ng/ml respektive 95,5 ng/ml. Brimonidin binder till pigment vilket resulterar i högre nivåer i pigmenterade vävnader (t.ex. iris). Långtidsstudier på människor tyder dock på att det inte finns några negativa effekter förknippade med bindning till pigmenterade vävnader.

Det har rapporterats att efter okulär administrering av en 0,2 % lösning två gånger dagligen i 10 dagar, är plasmakoncentrationerna låga (genomsnittligt C_{max} 0,06 ng/ml). Det finns en liten ansamling i blodet efter flera instillationer (två gånger dagligen i 10 dagar). AUC_{0-12h} vid steady state rapporteras som 0,31 ng · tim/ml, jämfört med 0,23 ng · tim/ml efter den initiala dosen. Den genomsnittliga skenbara halveringstiden i den systemiska cirkulationen var cirka 3 timmar efter topikal dosering till människor. Plasmaproteinbinding av brimonidin efter topikal dosering till människor är cirka 29 %.

Metabolism

In vitro-studier, där djur- och humanlever använts, indikerar att metabolismen till stor del förmedlas av aldehydoxidase och cytokrom P450. Därför verkar den systemiska elimineringen i första hand vara metabolism i levern.

Eliminering

Efter oral administrering till människa elimineras brimonidin snabbt. Huvuddelen av dosen (cirka 75 %) utsöndras som metaboliter i urinen inom 5 dagar; inget oförändrat läkemedel upptäcktes i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Det finns begränsade farmakokinetiska data tillgängliga för okulärt applicerat brimonidintartrat. Ingen information om linjäritet eller icke-linjäritet finns tillgänglig.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Det finns inga tillgängliga data om påverkan på dräktigheten hos djur vid okulärt applicerat brimonidin. Det är inte heller känt om brimonidin utsöndras i djurmjölk efter okulär administrering.

Brimonidintartrat som administrerats oralt till kaniner har observerats orsaka ökad pre-implantationsförlust och postnatal tillväxtminskning vid plasmanivåer högre än vad som uppnås under behandling hos människor. Substansen utsöndras i mjölken hos digivande råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerin (Glycerol) E422
Natriumboratdekahydrat (borax) E285
Borsyra E284
Kaliumklorid E508
Kalciumkloriddihydrat
Natriumklorid
Bensalkoniumklorid (BAK) lösning, 25 %
Natriumhydroxid (för pH-reglering)
Saltsyra (för pH-reglering) E507
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år (öppnad flaska).
Kasseras 121 dagar efter öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Lumobry tillhandahålls i 10 ml plastflaskor (LDPE) med droppapplicator (LLDPE) och barnskyddande skruvlock (PP/HDPE). Varje flaska innehåller 7,5 ml ögondroppar, lösning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43026

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.5.2024