

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lumobry 0,25 mg/ml picături oftalmice, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție oftalmică conține tartrat de brimonidină 0,25 mg (0,025%)(echivalent cu 0,0085 mg tartrat de brimonidină per picătură).

Excipient cu efect cunoscut: clorură de benзалconiu (0,01%).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție

Soluție oftalmică limpede, incoloră până la ușor galbenă (pH 6,3-6,7, osmolalitate 275-320 mOsmol/kg).

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Lumobry este indicat la adulți pentru tratamentul topic al hiperemiei conjunctivale izolate, determinată de iritații oculare minore.

4.2 Doze și mod de administrareDoze

O picătură în ochiul afectat (ochii afectați), la interval de 6-8 ore, de cel mult patru ori pe zi.

O reducere a hiperemiei oculare trebuie să apară în 5-15 minute. Dacă afecțiunea se agravează sau persistă mai mult de 72 de ore, utilizarea medicamentului trebuie întreruptă și pacientul trebuie reevaluat (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Administrare oftalmică.

Lumobry trebuie aplicat în ochiul afectat (ochii afectați), cu apăsarea canalului nazolacrimonial și închiderea pleoapelor timp de 2 minute. Aceste proceduri permit reducerea absorbției sistemice a medicamentului, ceea ce duce la o scădere a incidenței reacțiilor adverse sistemice și la o creștere a activității topice (oculare).

În cazul în care Lumobry este utilizat în asociere cu un alt medicament cu administrare oftalmică topică, trebuie menținut intervalul de 15 minute între administrări.

Mâinile trebuie spălate temeinic înainte și după utilizarea medicamentului.

Vârful recipientului dozator nu trebuie să intre în contact cu ochiul sau cu structurile înconjurătoare, pentru a preveni contaminarea.

Insuficiență renală/hepatică

Lumobry nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Lumobry nu trebuie utilizat în următoarele situații:

- hiperemie oculară prelungită
- iritație oculară prelungită
- infecții oculare - secreții mucopurulente la nivelul țesuturilor oculare
- durere oculară
- modificări/perturbări ale vederii

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Lumobry este destinat exclusiv utilizării intermitente sau ocazionale.

Dacă este posibil să fie definită, trebuie tratată în primul rând cauza care stă la baza hiperemiei oculare (de exemplu reacție alergică, xeroftalmie).

O reducere a hiperemiei oculare trebuie să apară în 5-15 minute. Cu toate acestea, dacă starea se agravează sau persistă mai mult de 72 de ore, trebuie întreruptă utilizarea medicamentului și pacientul trebuie reevaluat.

Iritația sau hiperemia oculară determinată de o afecțiune oculară gravă, cum este o infecție, un corp străin sau o afectare a corneei, glaucom acut sau irită necesită asistență medicală imediată.

Tulburări cardiovasculare

În cazul absorbției sistemice a brimonidinei (atunci când este utilizată în mod incorect sau pentru o perioadă de timp prelungită) pot fi observate tulburări cardiovasculare și, prin urmare, trebuie să se aibă în vedere o precauție specială la pacienții cu:

- boală cardiovasculară severă sau instabilă și necontrolată
- insuficiență cerebrală sau coronariană
- fenomen Raynaud
- hipotensiune arterială ortostatică
- tromboangită obliterantă

Deprimare a SNC

În cazul absorbției sistemice a brimonidinei (în cazul utilizării incorecte sau pentru o perioadă de timp prelungită), deoarece traversează cu ușurință bariera hematoencefalică, se poate observa atenuarea funcțiilor sistemului nervos central (amețeală, somnolență, sedare etc.). O astfel de acțiune poate duce la agravarea simptomelor afecțiunii și, prin urmare, trebuie să se aibă în vedere o precauție specială la astfel de pacienți tratați cu acest medicament.

Utilizare concomitentă a altor medicamente cu administrare oftalmică topică

Dacă Lumobry este utilizat concomitent cu un alt medicament cu administrare oftalmică topică, trebuie menținut intervalul de 15 minute între administrări.

Insuficiență hepatică/renală

Brimonidina nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, prin urmare trebuie să se acorde o atenție deosebită în tratamentul acestor pacienți.

Copii și adolescenți

Lumobry nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

Excipienți specifici

Medicamentul conține clorură de benzalconiu și poate provoca iritații oculare.

Clorura de benzalconiu este cunoscută pentru decolorarea lentilelor de contact moi. Trebuie evitat contactul medicamentului cu lentilele de contact. Lentilele de contact trebuie îndepărtate înainte de administrare și trebuie menținut un interval de 15 minute înainte de reaplicarea lentilelor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Alte medicamente cu administrare oftalmică:

În prezent nu există informații privind utilizarea Lumobry și absorbția altor medicamente cu administrare oftalmică utilizate concomitent. Cu toate acestea, trebuie menținut un interval scurt, de 15 minute, între utilizarea Lumobry și a altor medicamente cu administrare oftalmică.

Medicamente cu administrare sistemică:

Nu există informații disponibile privind utilizarea Lumobry concomitent cu alte medicamente cu administrare pe cale sistemică. Absorbția sistemică a brimonidinei după administrare oftalmică topică a Lumobry este limitată și este puțin probabil ca o astfel de cantitate de medicament să aibă influență sistemică pentru utilizarea altor medicamente administrate pe cale sistemică (vezi pct. 5.2). Pentru concentrații de brimonidină mai mari decât cea din Lumobry (de exemplu 0,2%), trebuie să se țină seama de interacțiunile cu următoarele medicamente.

Inhibitori ai monoaminoxidazei (MAO)

Inhibitorii de monoaminoxidază (MAO) pot interfera teoretic cu metabolizarea brimonidinei și pot avea ca rezultat potențial o creștere a incidenței reacțiilor adverse sistemice, cum este hipotensiunea arterială. Se recomandă prudență la pacienții care utilizează inhibitori MAO, care pot afecta metabolizarea și absorbția aminelor circulante.

Antidepresive triciclice sau tetraciclice

Se recomandă prudență la pacienții care utilizează antidepresive care pot afecta transmisia noradrenergică.

Deprimante ale SNC

Deși nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune medicamentoasă cu tartratul de brimonidină soluție oftalmică, trebuie luată în considerare posibilitatea unui efect aditiv sau potențator cu deprimantele sistemului nervos central (alcool, barbiturice, opiacee, sedative sau anestezice).

Beta-blocante, antihipertensive, glicozide cardiace

Alfa-agoniștii, ca și clasă, pot reduce pulsul și tensiunea arterială. Se recomandă prudență în utilizarea concomitentă a medicamentelor cum sunt beta-blocantele (cu administrare oftalmică și sistemică), antihipertensivele și/sau glicozidele cardiace.

Agoniști/antagoniști ai adrenoceptorilor

Este necesară prudență în timpul utilizării inițiale concomitente (sau în cazul modificării dozei) a unui medicament cu administrare sistemică (indiferent de forma farmaceutică) care poate determina interacțiuni cu agoniștii α -adrenergici sau care poate afecta eficacitatea acestora, cum sunt agoniștii sau antagoniștii adrenoceptorilor (de exemplu izoprenalină, prazosin).

Clonidină, clorpromazină, metilfenidat, reserpină

Deși nu sunt disponibile date reale privind concentrațiile plasmatice ale catecolaminelor circulante după administrarea de tartrat de brimonidină sub formă de soluție oftalmică, se recomandă prudență la utilizarea picăturilor oftalmice la pacienții tratați cu medicamente cum sunt clorpromazină, metilfenidat și rezepină, care pot afecta metabolizarea și absorbția aminelor circulante.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există sau există o cantitate limitată de date privind utilizarea brimonidinei la femeile gravide. S-a demonstrat că brimonidina, la concentrații plasmatice mai mari decât cele atinse în timpul tratamentului la om, determină pierdere pre-implant și diminuare a creșterii postnatale la iepuri (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, utilizarea Lumobry trebuie evitată în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște în ce măsură tartratul de brimonidină poate trece în laptele femeilor care alăptează după administrarea oftalmică. Studiile efectuate la animale au arătat că brimonidina și metaboliții săi sunt excretați în lapte (pentru detalii vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/copii mici. Prin urmare, utilizarea Lumobry trebuie evitată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date la om care să indice că tartratul de brimonidină administrat topic afectează fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lumobry are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Ca toate medicamentele cu administrare oftalmică, poate provoca vedere încețoșată tranzitorie, care poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, în special noaptea sau în condiții de iluminare redusă. Pacientul trebuie să aștepte până la dispariția acestor simptome, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Frecvența de apariție a reacțiilor adverse a fost clasificată după cum se specifică mai jos:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Profilul de siguranță al Lumobry s-a dovedit a fi similar cu profilul de siguranță al vehiculului.

Aparate, sisteme și organe	Frecvența de apariție	Reacții adverse
Tulburări oculare	Frecvente	Hiperemie oculară
	Mai puțin frecvente	Xeroftalmie, fotofobie, secreție oculară, iritație oculară, durere oculară, senzație de corp străin în ochi
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Durere la locul de instilare
	Mai puțin frecvente	Arsură la locul de instilare, iritație la locul de instilare, prurit la locul de instilare
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Cefalee
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Palpitații
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Contrație musculară

Aparate, sisteme și organe	Frecvența de apariție	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Limfocitoză, monocitoză
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Disconfort nazal
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială

Datorită concentrației mai mici din Lumobry, se așteaptă ca riscul potențial de apariție a efectelor cunoscute pentru clasa farmacologică să fie mai mic decât în cazul brimonidinei 0,2% picături oftalmice, în special efectele sistemice, pe baza expunerii sistemice neglijabile în cazul administrării Lumobry (vezi pct. 5.2).

În studiile clinice efectuate la copii tratați cu brimonidină picături oftalmice cu o concentrație mai mare (0,2%), ca parte a tratamentului medicamentos al glaucomului congenital, au fost raportate simptome de supradozaj cu brimonidină, cum sunt pierdere a conștienței, letargie, somnolență, hipotensiune arterială, hipotonie, bradicardie, hipotermie, cianoză, paloare, deprimare respiratorie și apnee (vezi pct. 4.9). Luând în considerare faptul că concentrația de 0,025% de brimonidină din Lumobry este de 8 ori mai mică decât cea utilizată în tratamentul glaucomului (0,2%), se poate presupune că riscul de reacții adverse grave legate de SNC și de țesuturile periferice ar trebui să fie, de asemenea, semnificativ mai mic pentru Lumobry.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

e-mail: adr@anm.ro.

website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozaj la nivel ocular

Nu sunt disponibile date privind supradozaje la adulți în urma utilizării oftalmice, fără a se ține cont de doză.

Supradozaj sistemic în caz de ingestie accidentală

Există informații foarte limitate cu privire la ingestia accidentală de brimonidină la adulți. Singurul eveniment advers raportat până în prezent a fost hipotensiune arterială înregistrată după ingestia unei soluții de brimonidină 0,2%. S-a raportat că episodul hipotensiv a fost urmat de hipertensiune arterială de rebound.

Tratamentul unui supradozaj în caz de utilizare orală include terapie de susținere și simptomatică - funcția respiratorie a pacientului trebuie menținută.

Au fost raportate cazuri de supradozaj în caz de utilizare orală a altor alfa-2-agoniști, cu simptome cum sunt hipotensiune arterială, astenie, vărsături, letargie, sedare, bradicardie, aritmii, mioză, apnee, hipotonie, hipotermie, deprimare respiratorie și convulsii.

Copii și adolescenți

Au fost publicate sau raportate rapoarte privind reacții adverse grave în urma ingerării neintenționate a unei soluții de brimonidină 0,2% (concentrație de 8 ori mai mare decât cea din Lumobry) de către subiecți pediatrici. Subiecții au prezentat simptome de deprimare a SNC, de obicei comă temporară sau nivel scăzut de conștiență, letargie, somnolență, hipotonie, bradicardie, hipotermie, paloare, deprimare respiratorie și apnee, și au necesitat internare la terapie intensivă cu intubație, dacă a fost indicat. S-a raportat că toți subiecții și-au revenit complet, de obicei în decurs de 6-24 de ore.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Oftalmologice; codul ATC: S01GA07

Mecanism de acțiune

Brimonidina este un agonist al receptorilor alfa-2 adrenergici, care acționează asupra nervilor simpatici pentru a determina vasoconstricție. Este de 1000 de ori mai selectivă pentru adrenoceptorii alfa-2, decât pentru adrenoceptorii alfa-1. Adrenoceptorii alfa-2 sunt prezenți atât pre- cât și post-sinaptic în țesuturile vasculare. Adrenoceptorii α_2 - pre-sinaptici acționează ca un mecanism de feedback negativ; activarea acestor receptori inhibă eliberarea de noradrenalină. Activarea α_2 -adrenoceptorilor post-sinaptici scade AMPc intracelular, ceea ce duce la efecte specifice țesutului, inclusiv efecte vasoactive. S-a demonstrat că brimonidina acționează atât asupra α_2 -adrenoceptorilor pre-sinaptici, cât și post-sinaptici de la nivelul corpului ciliar cu rol de mediere a presiunii intraoculare. Vasoconstricția mediata de α_2 -adrenoceptori pare să aibă loc în principal pe partea venoasă.

La nivelul ochiului, s-a demonstrat că agonismul receptorilor α_2 -adrenergici reglează presiunea intraoculară prin modularea eliberării de neurotransmițători, prin constricția vaselor sanguine de la nivelul corpului ciliar și prin creșterea debitului uveoscleral.

Receptorii alfa-2-adrenergici au fost identificați în probele de biopsie conjunctivală umană, susținând efectele vasoconstrictoare (cu efect de remitere a hiperemiei oculare) observate în conjunctivă.

Efecte farmacodinamice

Lumobry are un debut rapid de acțiune pentru ameliorarea hiperemiei conjunctivale în decurs de 1 minut și un efect de durată de până la 8 ore.

Eficacitate clinică și siguranță

Studiile clinice cu Lumobry utilizat de 4 ori pe zi au demonstrat superioritate față de placebo în reducerea hiperemiei oculare, fără tahifilaxie semnificativă. Subiecții cu hiperemie izolată, fără afecțiuni preexistente au fost incluși în două studii controlate, randomizate. Subiecții au fost repartizați aleatoriu 2:1 în grupurile cu administrare de brimonidină 0,25 mg/ml (N=78) sau vehicul (N=39). Durata studiilor a fost de 28 de zile și, respectiv, de 5 săptămâni. Devierea medie a scorului de hiperemie oculară a fost de -1,36 puncte la subiecții care au utilizat brimonidină și de -0,24 la subiecții la care s-a administrat vehicul, măsurată de la 5 minute post-instilație până la 240 de minute post-instilație.

Siguranța brimonidinei a fost evaluată la 475 de subiecți. Incidența evenimentelor adverse a fost comparabilă cu cea a placebo. Nu au fost observate modificări semnificative din punct de vedere clinic ale presiunii intraoculare la participanții la studiu.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea oculară, absorbția intraoculară este rapidă. După o singură administrare topică de brimonidină 0,5% la iepuri, au fost observate concentrații măsurabile de brimonidină în toate țesuturile oculare evaluate (conjunctivă, corneă, umoare apoasă, iris, corp ciliar și cristalin) imediat după 10 minute de la administrare.

În urma administrării orale la om, brimonidina este bine absorbită.

În urma administrării oftalmice topice a Lumobry 0,25 mg/ml picături oftalmice la 14 voluntari sănătoși, expunerea sistemică a fost sub limita inferioară de cuantificare (LLOQ, adică $< 0,0250$ ng/ml) la toți subiecții, cu excepția unui singur voluntar, care a prezentat o C_{max} de 0,0253 ng/ml.

Distribuție

S-a demonstrat că brimonidina este distribuită în toate țesuturile oculare după administrare oftalmică la iepuri. La om, concentrațiile medii de brimonidină în probele de umoare apoasă obținute la aproximativ 1 oră

după utilizarea unei singure picături de 30 µl de brimonidină 0,1% sau 0,15% au fost de 59,4 ng/ml, respectiv 95,5 ng/ml. Brimonidina se leagă de pigment, rezultând concentrații mai mari în țesuturile pigmentate (de exemplu, iris). Cu toate acestea, studiile clinice pe termen lung la om sugerează că nu există efecte adverse asociate cu legarea la țesuturile pigmentate.

Se raportează că după administrarea oftalmică a unei soluții de 0,2%, de două ori pe zi, timp de 10 zile, concentrațiile plasmatice sunt scăzute (C_{max} medie 0,06 ng/ml). Există o ușoară acumulare în sânge după administrări repetate (de două ori pe zi, timp de 10 zile). $ASC_{0-12 \text{ ore}}$ la starea de echilibru este raportată ca fiind de 0,31 ng x oră/ml, comparativ cu 0,23 ng x oră/ml după doza inițială. Timpul mediu de înjumătățire aparentă în circulația sistemică după administrarea topică la om a fost de aproximativ 3 ore. Legarea brimonidinei de proteinele plasmatice după administrarea topică la om este de aproximativ 29%.

Metabolizare

Studiile *in vitro*, efectuate pe ficat uman și animal, indică faptul că metabolizarea este mediată în mare parte de aldehidă oxidază și de citocromul P450. Prin urmare, în eliminarea sistemică pare a fi implicată în primul rând metabolizarea hepatică.

Eliminare

În urma administrării orale la om, brimonidina se elimină rapid. Cea mai mare parte a dozei (aproximativ 75%) este eliminată sub formă de metaboliți în urină în decurs de 5 zile; în urină nu au fost detectate cantități de medicament nemetabolizat.

Liniaritate/Non-liniaritate

Datele disponibile pentru farmacocinetica tartratului de brimonidină administrat oftalmic sunt limitate și nu sunt disponibile informații despre liniaritate sau non-liniaritate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice publicate nu relevă niciun pericol special pentru oameni pe baza studiilor convenționale de farmacologie de siguranță, toxicitate la doze repetate, genotoxicitate, potențial carcinogen, toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltare.

Nu există date disponibile cu privire la influența brimonidinei administrată pe cale oftalmică asupra gestației la animale. De asemenea, nu se cunoaște dacă brimonidina este eliminată în laptele animalelor după administrare oftalmică.

La iepuri, s-a demonstrat că tartratul de brimonidină (administrat oral), la concentrații plasmatice mai mari decât cele atinse în timpul tratamentului la om, determină o creștere a pierderilor pre-implantare și o reducere a creșterii postnatale. Substanța este excretată în laptele femelelor de șobolan care alăptează.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glicerină (Glicerol) E422

Borat de sodiu decahidrat (Borax) E285

Acid boric E284

Clorură de potasiu E508

Clorură de calciu dihidrat

Clorură de sodiu

Clorură de benalconiu soluție 25%

Hidroxid de sodiu (pentru a ajusta pH-ul) E524

Acid clorhidric (pentru a ajusta pH-ul) E507

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane sigilate: 2 ani

A se arunca flaconul după 121 de zile de la prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Lumobry 0,25 mg/ml picături oftalmice este disponibil în volume de 7,5 ml în flacoane din PEJD de 10 ml, având capete picurătoare din LLDPE (vârfuri) și capace cu șurub din două piese PP/PEÎD, cu sistem de închidere securizată pentru copii.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bausch + Lomb Ireland Limited

3013 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, D24PPT3

Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15476/2024/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2024