

 29. august 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lumobry, øjendråber, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33645

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lumobry

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml øjendråber, opløsning indeholder 0,25 mg (0,025 % w/w) brimonidintartrat (svarende til 0,0085 mg brimonidintartrat pr. dråbe).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Benzalkoniumchlorid (0,01 %)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning

Klar, farveløs til svagt gule øjendråber, opløsning (pH 6,3‒6,7, osmolalitet 275‒320 mOsmol/kg).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Lumobry i form af øjendråber er indiceret til topikal behandling af isoleret konjunktival hyperæmi på grund af mindre øjenirritation hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Én dråbe i de(t) berørte øjne(øje) hver 6. - 8. time, højst fire gange daglig.

Der bør forekomme en reduktion af rødmen i øjet inden for 5‒15 minutter. Hvis tilstanden forværres eller vedvarer i mere end 72 timer, skal brugen af lægemidlet seponeres, og patienten revurderes (se pkt. 4.4).

Administration

Til okulær anvendelse

Lumobry skal påføres i det berørte øje hvorefter tårekanalen presses sammen og øjenlågene lukkes i 2 minutter. Disse procedurer gør det muligt at reducere systemisk absorption af lægemidlet, hvilket resulterer i et fald i forekomsten af systemiske bivirkninger og en stigning i lokal (okulær) aktivitet.

Hvis Lumobry anvendes sammen med et andet topikalt øjenpræparat, bør intervallet på 15 minutter opretholdes.

Hænderne skal vaskes grundigt før og efter brug af præparatet.

For at forhindre kontaminering må spidsen af doseringsbeholderen må ikke komme i berøring med øjet eller øjenomgivelserne.

Nedsat nyre-/leverfunktion

Der foreligger ingen studier af Lumobry 0,25 mg/ml, øjendråber, opløsning hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.4)

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Lumobry må ikke bruges ved følgende tilstande:

* længerevarende hyperæmi i øjet
* længerevarende irritation i øjet
* okulære infektioner ‒ mucopurulent flåd fra det okulære væv
* øjensmerter
* synsforandringer/-forstyrrelser

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Lumobry 0,25 mg/ml, øjendråber, opløsning er udelukkende til intermitterende eller lejlighedsvis anvendelse.

Hvis det er muligt at definere, bør den underliggende årsag til hyperæmi i øjet (f.eks. allergisk reaktion, øjentørhed) primært behandles.

Reduktion af rødmen i øjet bør forekomme inden for 5‒15 minutter. Hvis tilstanden forværres eller vedvarer i mere end 72 timer, skal brugen af produktet seponeres og patienten skal revurderes.

Irritation eller rødmen i øjet forårsaget af en alvorlig okulær sygdom, såsom infektion, fremmedlegeme eller skade på cornea, akut glaukom eller iritis, kræver øjeblikkelig lægehjælp.

Kardiovaskulære sygdomme

I tilfælde af systemisk absorption af brimonidin (når det anvendes forkert eller i længere tid) kan der observeres kardiovaskulære forstyrrelser, og der bør derfor udvises særlig forsigtighed hos patienter med:

* svær eller ustabil og ukontrolleret kardiovaskulære sygdom
* cerebral eller koronar insufficiens
* Raynaud’s sygdom
* ortostatisk hypotension
* thromboangitis obliterans

CNS depression

I tilfælde af systemisk absorption af brimonidin (når det anvendes forkert eller i længere tid), som let passerer blod-hjernebarrieren, kan der observeres svækkelse af centralnervesystemets funktioner (svimmelhed, somnolens, sedation, osv.). Denne aktivitet kan resultere i forværring af sygdomssymptomer, og der bør derfor udvises særlig forsigtighed hos sådanne patienter, der behandles med præparatet.

Samtidig brug af andre øjenpræparater

Hvis Lumobry anvendes samtidig med andre topikale øjenpræparater, skal 15-minutters intervallet opretholdes.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Der foreligger ingen studier af brimonidin hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, derfor bør der udvises særlig forsigtighed under behandling af disse patienter.

Pædiatrisk population

Lumobry 0,25 mg/ml, øjendråber, opløsning bør ikke anvendes til pædiatriske patienter.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder benzalkoniumchlorid og kan forårsage øjenirritation. Benzalkoniumchlorid er kendt for at kunne misfarve bløde kontaktlinser. Det bør undgås, at lægemidlet kommer i kontakt med kontaktlinser. Kontaktlinser skal fjernes før administrationen, og der skal være et interval på 15 minutter, før kontaktlinserne indsættes igen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Andre øjenpræparater

Der foreligger i øjeblikket ingen oplysninger om brugen af Lumobry 0,25 mg/ml, øjendråber, opløsning og absorptionen ved samtidig anvendelse af andre øjenpræparater. Dog bør der være et kort interval på 15 minutter mellem indgivelsen af Lumobry 0,25 mg/ml, øjendråber, opløsning og andre øjenpræparater.

Systemiske lægemidler

Der foreligger ingen information om brugen af Lumobry 0,25 mg/ml, øjendråber, opløsning ved samtidig anvendelse af andre systemisk-administrerede lægemidler. Der er begrænset systemisk absorption af brimonidin efter topikal oftalmisk applikation af Lumobry 0,25 mg/ml, øjendråber, opløsning, og det er usandsynligt, at en sådan en mængde lægemiddel udgør en systemisk risiko for brugen af andre systemisk-administrerede lægemidler (se pkt. 5.2). For højere koncentrationer af brimonidin end i Lumobry 0,25 mg/ml, skal der tages hensyn til interaktioner med følgende lægemidler:

*Monoaminooxidase(MAO) hæmmere*

Monoaminooxidase(MAO) hæmmere kan teoretisk interferere med brimonidins metabolisme og potentielt resultere i en forøget systemisk bivirkning såsom hypotension. Der bør udvises forsigtighed hos patienter, der tager MAO-hæmmere, som kan påvirke stofskiftet og optagelsen af cirkulerende aminer.

*Tricykliske eller tetracykliske antidepressiva*

Der bør udvises forsigtighed hos patienter, der tager antidepressiva, som kan påvirke den noradrenerge transmission.

*CNS-depressiva*

Selvom der ikke er udført specifikke lægemiddelinteraktionsstudier med brimonidintartrat øjendråber, opløsning, bør der tages hensyn til muligheden for en additiv eller potenserende virkning med CNS-depressiva (alkohol, barbiturater, opiater, sedativer eller anæstetika).

*Betablokkere, antihypertensiva, hjerteglykosider*

Alfa-agonister kan som en klasseeffekt nedsætte hjertefrekvens og blodtryk. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig brug af lægemidler såsom betablokkere (oftalmiske og systemiske), antihypertensiva og/eller hjerteglykosider.

*Adrenoceptoragonister/-antagonister*

Der bør udvises forsigtighed ved indledende samtidig anvendelse (eller ved ændring af dosering) af et systemisk lægemiddel (uanset lægemiddelform), som kan forårsage interaktioner med α-adrenerge agonister eller som kan påvirke deres virkning, såsom adrenoceptoragonister eller-antagonister (f.eks. isoprenalin, prazosin).

*Clonidin, chlorpromazin, methylphenidat, reserpin*

Selvom der ikke foreligger faktiske data om niveauet af cirkulerende katekolaminer efter administration af brimonidintartrat øjendråber opløsning, bør der udvises forsigtighed ved brug af øjendråberne hos patienter, der tager lægemidler som chlorpromazin, methylphenidat og reserpin, som kan påvirke metabolisme og optagelse af cirkulerende aminer.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data for anvendelsen af brimonidin til gravide kvinder. Brimonidin i plasmaniveauer, der er højere end opnået under behandling hos mennesker, kan forårsage præimplantationstab og postnatal vækstreduktion hos kaniner (se pkt. 5.3). Som en sikkerhedsforanstaltning bør brugen af Lumobry 0,25 mg/ml, øjendråber undgås under graviditet.

Amning

Det er ukendt i hvilket omfang brimonidintartrat udskilles i modermælken hos ammende kvinder efter okulær anvendelse. Dyreforsøg har vist, at brimonidin og dets metabolitter udskilles i modermælken (for yderligere information se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Derfor bør Lumobry 0,25 mg/ml, øjendråber ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ingen humane data, der indikerer, at topikalt appliceret brimonidintartrat påvirker fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Lumobry 0,25 mg/ml, øjendråber påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Som alle produkter administreret i øjnene, kan det medføre forbigående uskarpt syn, hvilket kan nedsætte evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, især om natten eller i svagt lys. Patienten bør vente med at køre eller betjene maskiner, indtil disse symptomer har fortaget sig.

**4.8 Bivirkninger**

Hyppigheden af bivirkningerne er klassificeret som anført herunder:

Meget almindelig: (≥ 1/10)

Almindelig: (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig: (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden: (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden: (< 1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Sikkerhedsprofilen for Lumobry 0,25 mg/ml, øjendråber blev påvist at være tilsvarende sikkerhedsprofilen for vehiklet.

| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| --- | --- | --- |
| Øjne | Almindelig | Okulær hyperæmi |
| Ikke almindelig | Tørre øjne, fotofobi, søvn i øjnene, øjenirritation, øjensmerter, fornemmelse af fremmedlegeme i øjet |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Smerter på administrationsstedet |
| Ikke almindelig | Brændende smerte på administrationsstedet, irritation på administrationsstedet, pruritus på administrationsstedet |
| Nervesystemet | Ikke almindelig | Hovedpine |
| Hjerte | Ikke almindelig | Palpitationer |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke almindelig | Muskelsammentrækninger |
| Blod og lymfesystem | Ikke almindelig | Lymphocytose, monocytose |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Ikke almindelig | Nasalt ubehag |
| Vaskulære sygdomme | Ikke almindelig | Hypotension |

På grund af den lavere koncentration af Lumobry 0,25 mg/ml, øjendråber, må den potentielle risiko for forekomst af kendte farmakologiske klasseeffekter, især de systemiske virkninger, forventes at være lavere end med brimonidin 0,2 % øjendråber, på grund af den ubetydelig, systemisk eksponering af Lumobry 0,25 mg/ml øjendråber (se pkt. 5.2).

I kliniske studier hos børn, der blev behandlet med brimonidin øjendråber i højere koncentration (0,2 %) som en del af den medicinske behandling af kongenitalt glaukom, er der rapporteret symptomer på brimonidin-overdosering såsom bevidsthedstab, letargi, somnolens, hypotension, hypotoni, bradykardi, hypotermi, cyanose, bleghed, respiratorisk depression og apnø (se pkt. 4.9). I betragtning af, at koncentrationen af brimonidin på 0,025 % i Lumobry er 8 gange lavere end den, der anvendes til behandling af glaukom (0,2 %), kan det antages, at risikoen for alvorlige bivirkninger relateret til CNS og perifere væv også bør være signifikant lavere for Lumobry.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der foreligger ingen data vedrørende overdosering hos voksne efter oftalmisk brug uanset dosis.

Systemisk overdosering som resultat af indtagelse ved en fejltagelse

Der foreligger yderst begrænsede oplysninger om voksne, der utilsigtet har indtaget brimonidin. Den hidtil eneste indberettede bivirkning var hypotension, der var rapporteret efter indtagelse af 0,2 % opløsning af brimonidin. Ifølge indberetningen efterfulgtes det hypotensive tilfælde af *rebound* hypertension.

Behandlingen af en oral overdosering omfatter understøttende og symptomatisk behandling ‒ patientens respiratoriske funktion skal opretholdes.

Der er rapporteret tilfælde af oral overdosering med andre alfa-2-agonister, hvilket har medført symptomer som hypotension, asteni, opkastning, letargi, sedation, bradykardi, arytmier, miose, apnø, hypotoni, hypotermi, respirationsdepression og krampeanfald.

Pædiatrisk population

Der er rapporteret om alvorlige bivirkninger, efter at børn ved en fejltagelse har indtaget brimonidin 0,2 % opløsning (8 gange højere koncentration end for Lumobry). Børnene fik symptomer på CNS-depression, typisk i form af temporal koma eller nedsat bevidsthedsniveau, letargi, somnolens, hypotoni, bradykardi, hypotermi, bleghed, respirationsdepression og apnø, som krævede indlæggelse på intensiv afdeling med intubering efter behov. Alle børnene opnåede fuldstændig bedring, sædvanligvis i løbet af 6-24 timer.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Oftalmologica, brimonidin, ATC-kode: S01GA07.

Virkningsmekanisme

Brimonidin er en alfa-2-adrenerg receptoragonist, der virker på sympatiske nerver og forårsager vasokonstriktion. Det er 1000 gange mere selektivt over for alfa-2 adrenoceptorerne end alfa-1 adrenoceptorerne. Alfa-2 adrenoceptorer er til stede både præ- og postsynaptisk i vaskulære væv. Præsynaptiske α2-adrenoceptorer virker som en negativ feedback-mekanisme; aktivering af disse receptorer hæmmer frigivelsen af noradrenalin. Aktivering af postsynaptiske α2-adrenoceptorer nedsætter intracellulært cAMP, hvilket fører til vævspecifikke virkninger, herunder vasoaktive virkninger. Brimonidin har vist sig at virke på både præ- og postsynaptiske α2-adrenoceptorer i strålelegemet for at mediere det intraokulære tryk. Den α2-adrenoceptor-medierede vasokonstriktion synes primært at forekomme på den venøse side.

α2-adrenoceptor-agonisme har vist sig at regulere det intraokulære tryk ved at modulere neurotransmitterfrigivelsen og den ciliær blodkarkonstriktion i strålelegemet i øjet og øge den uveosklerale udstrømning.

Alfa-2-adrenerge receptorer er blevet påvist i humane konjunktivalbiopsiprøver, hvilket understøtter de vasokonstriktive (blegende) virkninger, der er observeret i konjunktiva.

Farmakodynamiske virkninger

Lumobry 0,25 mg/ml, øjendråber har en hurtigt indsættende virkning til lindring af konjunktival hyperæmi inden for 1 minut og en virkningsvarighed på op til 8 timer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kliniske studier med Lumobry 0,25 mg/ml, øjendråber anvendt 4 gange dagligt har vist *superior* effekt overfor placebo med hensyn til reduktion af okulær hyperæmi uden signifikant takyphylaksi. Patienter med isoleret hyperæmi uden underliggende tilstand blev inkluderet i to randomiserede studier. Personerne blev randomiseret 2:1 til brimonidin 0,25 mg/ml (N = 78) eller vehikel (N = 39). Studierne varede henholdsvis 28 dage og 5 uger. Det gennemsnitlige skift i okulær rødme*score* var -1,36 point for personer, der fik brimonidin, og -0,24 point for personer, der fik vehikel, målt fra 5 minutter efter administration og op til 240 minutter efter administration.

Sikkerheden af brimonidin blev evalueret hos 475 personer. Hyppigheden af bivirkninger var sammenlignelig med placebo. Der blev ikke observeret klinisk signifikante ændringer i det intraokulære tryk hos deltagerne i studiet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter okulær administration er den intraokulære absorption hurtig. Efter en enkelt topikal administration af 0,5% brimonidin til kaniner, blev målbare niveauer af brimonidin observeret i alle okulære væv, der blev undersøgt (konjunktiva, cornea, kammervæske, iris, strålelegeme og linser) så hurtigt som 10 minutter efter doseringen.

Brimonidin er velabsorberet efter oral administration hos mennesker.

Efter topikal okulær dosering af Lumobry 0,25 mg/ml øjendråber hos 14 raske frivillige var den systemiske eksponering lavere end den nedre *limit of quantification* (LLOQ, dvs. < 0,025 ng/ml) hos alle personer, dog var der én, der viste en Cmax på 0,0253 ng/ml.

Fordeling

Brimonidin er vist at blive distribueret til alle væv efter okulær dosering hos kaniner. Hos mennesker var de gennemsnitlige brimonidin-niveauer opnået i kammervæske-prøver cirka 1 time efter en enkelt 30 μl dråbe af 0,1 % eller 0,15 % brimonidin henholdsvis 59,4 ng/ml eller 95,5 ng/ml.

Brimonidin binder til pigment, hvilket resulterer i højere niveauer i pigmenteret væv (f.eks. iris). Dog tyder langvarige kliniske studier hos mennesker på, at der ingen bivirkninger er forbundet med binding til pigmenteret væv.

Efter okulær administration af en 0,2 % opløsning to gange dagligt i 10 dage er der rapporteret lave plasmakoncentrationer (gennemsnitlig Cmax 0,06 ng/ml). Der er en lille ophobning i blodet efter flere applikationer (to gange dagligt i 10 dage). AUC0-12t ved *steady state* er rapporteret som 0,31 ng\*t/ml sammenlignet med 0,23 ng\*t/ml efter den initiale dosis. Den gennemsnitlige halveringstid i den systemiske cirkulation var ca. 3 timer efter topikal dosering til mennesker. Brimonidins binding til plasmaproteiner efter topikal dosering til mennesker er ca. 29 %.

Biotransformation

*In-vitro* studier under anvendelse af dyre- og menneskelever indikerer, at metabolismen i stor udstrækning medieres af aldehydoxidase og cytokrom P450. Dog synes den systemiske elimination fortrinsvis at være hepatisk metabolisme.

Elimination

Efter oral administration til mennesker udskilles brimonidin hurtigt. Størstedelen af dosis (ca. 75 %) udskilles hurtigt som metabolitter i urinen i løbet af 5 dage. Intet uomdannet stof er påvist i urinen.

Linearitet/ikke-linearitet

Der foreligger begrænsede data for brimonidintartrats farmakokinetik ved okulær applikation, og der foreligger ingen oplysninger om linearitet eller ikke-linearitet.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Publicerede non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, carcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af brimonidin, der appliceres okulært, på graviditet hos dyr. Det vides heller ikke, om brimonidin udskilles i dyremælk efter okulær administration.

Hos kaniner har det vist sig, at brimonidintartrat (oralt), ved plasmaniveauer, der er højere end dem, der opnås under behandling hos mennesker, forårsager øget præimplantationstab og nedsat vækst postnatalt. Stoffet udskilles i mælken hos den diegivende rotte.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Glycerol E422

Borax E285

Borsyre E284

Kaliumchlorid E508

Calciumchloriddihydrat

Natriumchlorid

Benzalkoniumchlorid (BAK) 25 % opløsning

Natriumhydroxid (til pH-justering) E524

Saltsyre (til pH-justering) E507

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet: 2 år.

Efter første åbning: Kasseres 121 dage efter første åbning.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

7,5 ml fyldevolumen i 10 ml LDPE-flasker med LLDPE-dråbeapplikatorer (spidser) og todelte børnesikret PP/HDPE-skruelåg.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bausch + Lomb Ireland Limited

3013 Lake Drive

Citywest Business Campus

D24 PPT3, Dublin 24

Irland

**Repræsentant**

Bausch & Lomb Nordic AB

Söder Mälarstrand 45

104 65 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70404

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29. august 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-