ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БРИГЛАУ ЕКО

(BRIGLAU ECO)

Склад:

діюча речовина: бримонідину тартрат;

1 мл розчину містить бримонідину тартрату 2 мг;

допоміжні речовини: спирт полівініловий 40-88; натрію цитрат; кислота лимонна, моногідрат; натрію хлорид; кислота хлористоводнева розведена, 10 % розчин; натрію гідроксид, 10 % розчин; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, жовто-зеленого кольору розчин.

Фармакотерапевтична група. Протиглаукомні та міотичні засоби. Код АТХ S01E A05.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Бримонідин є агоністом α-2-адренергічного рецептора. Спорідненість бримонідину з α-2-адренергічними рецепторами у 1000 разів більша порівняно зі спорідненістю з α-1-адренергічними рецепторами. Завдяки цьому бримонідин не викликає розширення зіниць, стенозу капілярів ксеногенних трансплантатів сітківки у людини.

У людей тартрат бримонідину після введення у кон'юнктивальний мішок знижує внутрішньоочний тиск, мінімально впливаючи на роботу серцево-судинної системи і органів дихання.

Обмежені дані про застосування препарату пацієнтам із бронхіальною астмою не підтвердили виникнення побічних дій.

Бримонідин характеризується швидким початком дії, а його максимальна гіпотензивна дія виникає через 2 години після застосування. У двох клінічних дослідженнях, проведених протягом року, бримонідин знижував внутрішньоочний тиск приблизно на 4–6 мм ртутного

стовпа.

Згідно з флюорофотометричними дослідженнями на тваринах і людях, тартрат бримонідину проявляє подвійний механізм дії. Імовірно, бримонідин знижує внутрішньоочний тиск шляхом зменшення синтезу внутрішньоочної рідини і посилення увеосклерального відтоку.

Клінічні дослідження підтверджують, що бримонідин можна ефективно комбінуватися з бета-адреноблокаторами для місцевого застосування. Короткострокові клінічні дослідження підтверджують також, що бримонідин чинить істотну клінічну адитивну дію у поєднанні з травопростом (6 тижнів) і латанопростом (3 місяці).

Фармакокінетика

Після 10 днів введення у кон'юнктивальний мішок розчину 0,2 % 2 рази на добу спостерігалася низька концентрація бримонідину в плазмі (C_{max} становила в середньому 0,06 нг/мл).

Після багаторазового застосування (2 рази на добу протягом 10 днів) зафіксовано невелику кумуляцію препарату в крові. Площа під фармакокінетичною кривою «концентрація — час» протягом 12 годин у рівноважному стані ($AUC_{0-12\ год}$) становила 0,31 нг·год/мл порівняно з 0,23 нг·год/мл після введення першої дози. Середній період напіввиведення із загального кровообігу після місцевого введення препарату становив приблизно 3 години.

Після місцевого введення бримонідин зв'язується з білками плазми приблизно на 29 %.

In vitro й *in vivo* бримонідин зв'язується оборотно з меланіном у тканинах ока. Після 2 тижнів місцевого застосування препарату концентрація бримонідину в райдужній оболонці, війчастому тілі і судинній/сітчастій оболонці була у 3–17 разів більша, ніж після введення одиничної дози. Не виявлено накопичення лікарського засобу в разі відсутності меланіну.

Значення зв'язування з меланіном у людей не вивчено. Однак не підтверджені несприятливі побічні офтальмологічні дії в біомікроскопічних дослідженнях очей у пацієнтів, які проходили лікування бримонідином протягом періоду до 1 року. Симптоми токсичного впливу на органи зору не підтверджені також у дослідженнях на тваринах, яким протягом року вводили тартрат бримонідину у дозах, у 4 рази більших порівняно з дозами, рекомендованими для людей.

Після перорального прийому у людей бримонідин швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, а потім швидко виводиться з організму. Значна частина дози (приблизно 75 %) виводиться у вигляді метаболітів із сечею протягом 5 днів; не виявлено незміненого препарату в сечі. Дослідження *in vitro* із застосуванням печінкової тканини тварин і людей показують, що метаболічні зміни бримонідину відбуваються, головним чином, за участю альдегідоксидази і цитохрому P450. Отже, головним шляхом виведення препарату із загальної системи кровообігу є печінковий метаболізм.

Кінетичний профіль

Не виявлено суттєвих відхилень від пропорційної залежності між дозою бримонідину, максимальною концентрацією у плазмі крові C_{max} і AUC після разового введення лікарського засобу в концентрації 0,08 %, 0,2 % і 0,5 % відповідно.

Пацієнти літнього віку

C_{max}, AUC і період напіввиведення бримонідину після одноразової дози мають схожі значення у пацієнтів літнього віку (від 65 років) і в молодих пацієнтів. Дані спостереження вказують на

відсутність залежності між віком і всмоктуванням ліків у систему загального кровообігу, а також його виведенням.

Клінічні дослідження, які тривали 3 місяці (за участю пацієнтів літнього віку) підтвердили, що загальний вплив бримонідину був дуже незначний.

Клінічні характеристики

Показання

Застосовувати для зниження підвищеного внутрішньоочного тиску у пацієнтів із відкритокутовою глаукомою або підвищеним очним тиском:

- У монотерапії, якщо місцеве застосування бета-блокаторів протипоказано.

- У складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що знижують внутрішньоочний тиск, якщо зниження тиску при застосуванні цих препаратів недостатнє.

Протипоказання

Підвищена чутливість до бримонідину тартрату або до інших компонентів лікарського засобу.

Дитячий вік (до 18 років).

Протипоказано застосовувати пацієнтам, які проходять лікування інгібіторами моноаміноксидази (МАО), а також антидепресантами, що впливають на норадренергічну передачу (наприклад, трициклічні антидепресанти і міансерин).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Лікарський засіб Бриглау ЕКО протипоказаний пацієнтам, які проходять лікування із застосуванням інгібіторів МАО, і пацієнтам, які приймають антидепресанти, що впливають на норадренергічну передачу (тобто трициклічні антидепресанти і міансерин).

Незважаючи на відсутність спеціальних досліджень лікарської взаємодії препарату Бриглау ЕКО, слід враховувати можливість посилення ефекту лікарських засобів, що пригнічують центральну нервову систему (алкоголь, барбітурати, похідні опію, седативні препарати, загальні анестетики).

Даних щодо рівня катехоламінів, що циркулюють у плазмі крові, після застосування бримонідину немає. Однак слід з обережністю призначати препарат пацієнтам, які приймають лікарські засоби, що можуть впливати на метаболізм амінів та їх розподіл у судинному руслі, наприклад хлорпромазин, метилфенідат, резерпін.

Після застосування бримонідину у деяких пацієнтів спостерігалося зниження артеріального кров’яного тиску, яке не мало клінічного значення. З обережністю слід призначати гіпотензивні лікарські засоби і серцеві глікозиди.

Також слід бути обережними на початку застосування (або при зміні дози) системних препаратів (незалежно від фармацевтичної форми), які можуть взаємодіяти з α-адренорецепторами або впливати на їх роботу, тобто агоністів або антагоністів адренорецепторів (наприклад, ізопреналіну, празозину).

Особливості застосування

Серцеві розлади

Слід бути обережними при застосуванні лікарського засобу пацієнтам із тяжкими або нестабільними і неконтрольованими серцево-судинними захворюваннями.

Порушення зору

У деяких пацієнтів (12,7 %) у процесі клінічних досліджень були зафіксовані випадки реакції гіперчутливості в ділянці очей після прийому бримонідину.

У разі виникнення алергічних реакцій слід припинити застосування бримонідину. Відзначалися уповільнені реакції гіперчутливості, пов’язані з очима, після застосування бримонідину, при цьому деякі з повідомлень стосувалися реакцій, пов’язаних із підвищенням внутрішньоочного тиску.

Судинні розлади

З обережністю слід призначати лікарський засіб Бриглау ЕКО пацієнтам із депресією, церебральною та коронарною недостатністю, синдромом Рейно, при ортостатичній гіпотензії та облітеруючому тромбангіїті.

Печінкова та ниркова недостатність

Не проводилися дослідження щодо застосування препарату пацієнтам із печінковою або нирковою недостатністю, тому потрібна обережність в разі застосування бримонідину цим пацієнтам.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Контрольованих досліджень з участю вагітних жінок не проводили. У дослідженнях на тваринах бримонідину тартрат не викликав тератогенних ефектів. У кроликів бримонідину тартрат при плазмових рівнях, вищих, ніж досягаються під час терапії у людей, спричиняв збільшення передімплантаційних втрат і постнатальне зниження росту. У період вагітності або годування груддю лікарський засіб Бриглау ЕКО слід застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для матері значно перевищує потенційний ризик для плода або дитини.

Грудне вигодовування

Невідомо, чи проникає бримонідин у грудне молоко. Сполука виділяється з молоком щурів у період лактації. Бриглау ЕКО не слід застосовувати у період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Бримонідин може викликати відчуття втоми і сонливості, які можуть впливати на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами. Бримонідин може також спричиняти порушення гостроти зору і погіршення зору, що може перешкоджати здатності керувати транспортними засобами та обслуговувати механізми, особливо вночі або в сутінках. Пацієнт повинен дочекатися зникнення вказаних симптомів, перш ніж приступати до управління транспортним засобом або обслуговування механізмів.

Спосіб застосування та дози

Застосування дорослим, включаючи пацієнтів літнього віку

Рекомендується застосування 1 краплі бримонідину у хворе око (очі) 2 рази на добу з перервою приблизно 12 годин. Для пацієнтів літнього віку коригування дози не потрібно. Для зниження системної абсорбції відразу після закапування лікарського засобу рекомендується притиснути і утримувати 1 хвилину слізний мішок на внутрішньому куті ока (натискання слізної точки).

У разі застосування більш ніж одного лікарського офтальмологічного препарату для місцевого застосування рекомендовано дотримання перерв між їх застосуванням не менш ніж 5–15 хвилин.

Застосування при нирковій та печінковій недостатності

Не проводилися дослідження щодо застосування бримонідину пацієнтам із порушеннями функції печінки або нирок.

Діти

Ефективність та безпека застосування бримонідину дітям не досліджені, тому лікарський засіб не слід застосовувати дітям.

Передозування

Передозування при введенні в око (дорослі)

В описаних випадках передозування спостерігалися симптоми, що відповідали відомим побічним ефектам.

Системне передозування внаслідок випадкового прийому всередину (дорослі)

Існують обмежені дані про випадкове застосування всередину бримонідину дорослими пацієнтами. Єдиною зафіксованою побічною дією було зниження артеріального тиску. Після зафіксованого епізоду зниження артеріального тиску виникла «рикошетна» гіпертензія.

Порядок дій у разі перорального передозування включає допоміжну терапію і симптоматичне лікування; необхідно забезпечити прохідність дихальних шляхів пацієнта.

Надходили повідомлення про передозування іншими альфа-2-агоністами, які спричиняли такі симптоми, як артеріальна гіпотензія, астенія, блювання, летаргія, седація, брадикардія, аритмія, міоз, апное, гіпотонія, гіпотермія, дихальна недостатність та судоми. Лікування симптоматичне.

Передозування при місцевому застосуванні та системне передозування при випадковому прийомі всередину у дітей

Симптоми передозування бримонідину, зокрема пригнічення центральної нервової системи, такі як кома або порушення свідомості, летаргія, сонливість, гіпотонія, брадикардія, гіпотермія, бліда шкіра, дихальна недостатність, апное, були зафіксовані у новонароджених, немовлят та дітей при застосуванні очного розчину бримонідину (0,1–0,2 %) як складової лікування вродженої глаукоми або при випадковому потраплянні бримонідину всередину. Деякі пацієнти потребували госпіталізації і проведення реанімаційних заходів з інтубацією.

Усі діти повністю одужували протягом 6–24 годин.

Побічні реакції

Найчастіше виникають такі побічні дії (у 22–25 % пацієнтів): сухість слизової оболонки ротової порожнини, гіперемія кон'юнктиви та відчуття печіння/поколювання очей. Перераховані вище симптоми зазвичай носять тимчасовий характер і не вимагають переривання лікування.

Симптоми алергічних реакцій у ділянці очей зустрічалися у 12,7 % пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях (будучи причиною припинення участі в дослідженні 11,5 % пацієнтів). Ці реакції здебільшого виникали між 3-м і 9-м місяцями лікування.

У межах кожної групи за частотою виникнення побічні ефекти перераховані відповідно до ослаблення їх прояву. Частота виникнення побічних ефектів класифікується таким чином: дуже часто (≥1/10); часто (від ≥1/100 до <1/10); нечасто (від ≥1/1000 до <1/100); рідко (від ≥1/10000 до <1/1000); дуже рідко (<1/10000), частота невідома (неможливо визначити з наявних даних).

З боку імунної системи

Нечасто: загальні алергічні реакції.

З боку психіки

Нечасто: депресія.

Дуже рідко: безсоння.

З боку нервової системи

Дуже часто: головний біль, сонливість.

Часто: запаморочення, порушення смаку.

Дуже рідко: втрата свідомості.

З боку органів зору

Дуже часто: подразнення очей (гіперемія кон’юнктиви, відчуття печіння і поколювання, свербіж, фолікульоз кон’юнктиви, відчуття стороннього тіла), зниження гостроти зору — алергічне запалення повік і кон’юнктивіт, алергічне запалення кон’юнктиви, алергічні реакції в ділянці очей і фолікулярний кон’юнктивіт.

Часто: місцеве подразнення (набряк і почервоніння повік, запалення країв повік, набряк кон’юнктив і наявність виділень із кон’юнктивального мішка, біль в очах і сльозотеча), фоточутливість, пошкодження і зміна кольору епітелію рогівки, сухість очей, знебарвлення кон’юнктиви, порушення зору, кон’юнктивіт.

Дуже рідко: запалення райдужної оболонки, звуження зіниць.

З боку серця

Частота невідома: серцебиття/аритмія (у тому числі брадикардія і тахікардія).

Порушення з боку судин

Дуже рідко: артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Часто: симптоми з боку верхніх дихальних шляхів.

Нечасто: сухість слизової оболонки носа.

Рідко: задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто: сухість слизової оболонки ротової порожнини.

Часто: шлунково-кишкові розлади.

Загальні розлади та розлади у місці введення

Дуже часто: втома.

Часто: слабкість (астенія).

Нижче наведені побічні ефекти, які спостерігалися у клінічній практиці у постмаркетинговий період при застосуванні лікарського препарату, що містить бримонідину тартрат, у вигляді розчину очних крапель. Оскільки дані отримані з добровільних повідомлень, кількість пацієнтів, у яких виникали побічні реакції, невідома, тому неможливо оцінити частоту їх виникнення.

З боку органів зору

Запалення райдужної оболонки і війкового тіла (запалення судинної оболонки переднього сегмента ока); свербіж повік.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Шкірні реакції, що включають еритему, набряк обличчя, свербіж, висипання і розширення кровоносних судин.

У новонароджених і немовлят, у яких елементом терапії вродженої глаукоми було застосування бримонідину, спостерігалися симптоми його передозування, такі як втрата свідомості, летаргія, сонливість, зниження артеріального тиску, млявість, брадикардія, гіпотермія, ціаноз, блідість, затримка дихання і апное.

Повідомлення про небажані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності

2 роки. Не застосовувати лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. Термін придатності після першого відкриття — 90 днів.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 5 мл розчину в поліетиленовому флаконі-крапельниці з кришкою з гарантійним кільцем.

По 1 або по 3 флакони у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Рафарм С.А.

Rafarm S.A.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Тесі Пусі Хатзі Агіу Лука, Паяня, 190 02, Греція

Thesi Pousi Xatzi Agiou Louka, Paiania, 190 02, Greece

Заявник

Фармацевтичний завод «ПОЛЬФАРМА» С.А.

Pharmaceutical Works “POLPHARMA” S.A.

Місцезнаходження заявника та його адреса місця провадження діяльності

Вул. Пельплиньска 19, 83-200, Старогард Гданьски, Польща

19, Pelplinska Str., 83-200 Starogard Gdanski, Poland.