ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БРІМОФТАЛ

(BRIMOFTAL)

Склад:

діюча речовина: brimonidine;

1 мл розчину містить бримонідину тартрату 2 мг, що еквівалентно 1,3 мг бримонідину;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид; спирт полівініловий; натрію хлорид; натрію цитрат; кислота лимонна, моногідрат; кислота хлористоводнева 1 М; натрію гідроксид 1 М; вода очищена.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий як вода, без видимих часток, ледь зеленувато-жовтий розчин.

Фармакотерапевтична група. Симпатоміметики для лікування глаукоми.

Код АТХ S01E A05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Бримонідин – це агоніст альфа-2-адренергічних рецепторів, що у тисячу разів більш селективний до альфа-2-адренорецепторів, ніж до альфа-1-адренорецепторів. Ця селективність призводить до відсутності мідріазу та вазоконстрикції мікросудин, асоційованих із ксенотрансплантатами сітківки у людей.

Місцеве застосування бримонідину тартрату призводить до зменшення внутрішньоочного тиску у людей при незначному впливі на серцево-судинну та респіраторну систему.

Клінічні дані з приводу безпечного застосування препарату при бронхіальній астмі обмежені.

Внутрішньоочний тиск (ВОТ) починає знижуватися досить швидко після застосування препарату, а його максимальне зниження спостерігається через 2 години. Бримонідин знижує внутрішньоочний тиск за рахунок зменшення водянистої вологи та незначного збільшення

увеосклерального відтоку.

Бримонідин має швидкий початок дії, з піковим очним гіпотензивним ефектом, який спостерігається через 2 години після застосування. У двох однорічних дослідженнях бримонідин зменшив внутрішньоочний тиск (ВОТ) із середнім значенням приблизно 4-6 мм рт. ст.

Флуорофотометричні дослідження на тваринах та людях свідчать про те, що тартрат бримонідину має подвійний механізм дії. Існує думка, що бримонідин може знижувати внутрішньоочний тиск (ВОТ) за рахунок зменшення утворення внутрішньоочної рідини та посилення увеосклерального відтоку.

Дослідження показують, що бримонідин ефективний у поєднанні з місцевими бета-блокаторами. Короткотермінові дослідження також свідчать про те, що бримонідин має клінічно значущий адитивний ефект у поєднанні з травопростом (6 тижнів) та латанопростом (3 місяці).

Фармакокінетика.

Загальна характеристика.

Після закапування 0,2 % розчину препарату 2 рази на добу протягом 10 днів його концентрація у плазмі крові була низькою (середнє C_{max} становило 0,06 нг/мл). Після багаторазового застосування (2 рази на добу протягом 10 днів) спостерігалася незначна кумуляція препарату у крові. Площа під фармакокінетичною кривою через 12 годин у стаціонарній фазі (AUC-0-12 годин) становила

0,31 нг год/мл порівняно з 0,23 нг год/мл після застосування першої дози. Після місцевого застосування середній період напіввиведення із системного кровотоку становив приблизно

3 години.

Зв’язування бримонідину з протеїнами плазми крові після місцевого застосування становить приблизно 29 %.

Бримонідин оборотно зв’язується з меланіном у тканинах ока, *in vitro* та *in vivo*. Після 2 тижнів закапування в очі концентрація бримонідину в райдужній оболонці, циліарному тілі та судинній оболонці-сітківці була у 3-17 разів вищою, ніж після одноразового застосування. Акумуляція не спостерігається при відсутності меланіну. Значення зв’язування меланіну не з’ясоване.

Однак при біомікроскопічному дослідженні очей у пацієнтів, які отримували бримонідин протягом одного року, не було виявлено значної побічної реакції, а також не було виявлено значної токсичності під час однорічного дослідження зорової безпеки у мавп, яким застосовували приблизно чотири рекомендовані дози бримонідину тартрату.

Після перорального прийому бримонідин добре абсорбується та швидко виводиться. Більша частина дози (приблизно 75 %) виводиться у вигляді метаболітів із сечею протягом 5 днів. У сечі відсутній бримонідин у незміненому вигляді.

Дослідження in vitro з використанням печінки тварин та людини вказують на те, що метаболізм в основному опосередковується альдегідоксидазою та цитохромом Р450. Отже, системним виведенням є, насамперед, печінковий метаболізм.

Препарат метаболізується головним чином під впливом альдегідоксидази та цитохрому Р450. Таким чином, системна елімінація відбувається в основному за рахунок первинного метаболізму у печінці.

Після одноразового застосування препарату у дозах 0,08 %, 0,2 % та 0,5 % не відзначалося значного відхилення C_{max} плазми крові та AUC пропорційно до дози.

Особливості застосування в окремих групах пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

Після застосування разової дози C_{max} плазми крові, AUC та період напіввиведення бримонідину у пацієнтів літнього віку (від 65 років) не відрізняються від таких показників у пацієнтів молодшого віку. Це свідчить про те, що вік не впливає на системну абсорбцію препарату та його виведення.

На підставі даних дослідження, яке включало пацієнтів літнього віку, системний вплив бримонідину був дуже низьким.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

- у вигляді 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.

Гіперчутливість до діючої речовини або до допоміжних речовин лікарського засобу.

Одночасне застосування з інгібіторами моноамінооксидази (МАО) та антидепресантами, що впливають на норадренергічну передачу (наприклад, із трициклічними антидепресантами та міансерином)

Період вагітності або годування груддю.

Новонароджені та немовлята (див. розділ «Побічні реакції»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Брімофтал протипоказаний пацієнтам, які отримують інгібітори моноамінооксидази (МАО) та пацієнтам, які приймають антидепресанти, які впливають на норадренергічну передачу (наприклад, трициклічні антидепресанти та міансерин) (див. розділ «Протипоказання»).

Хоча специфічну взаємодію бримонідину з лікарськими засобами не досліджували, слід враховувати можливість адитивного або посилюючого впливу препарату на дію депресантів ЦНС (алкоголю, барбітуратів, опіатів, седативних засобів та анестетиків).

Дані про рівень катехоламінів у плазмі крові після застосування бримонідину відсутні. Однак бримонідин слід призначати з обережністю пацієнтам, які застосовують препарати, що впливають на метаболізм та збільшують концентрацію амінів у плазмі крові (наприклад, хлорпромазин, метилфенідат, резерпін).

Після застосування бримонідину у деяких пацієнтів відзначалося клінічно незначне зниження артеріального тиску. З обережністю призначати одночасно бримонідин та гіпотензивні засоби та/або серцеві глікозиди.

Рекомендоване спостереження на початку лікування (або при збільшенні дози препарату) при комбінованій терапії із системними засобами (незалежно від їх лікарської форми), що можуть взаємодіяти з агоністами альфа-адренорецепторів або впливати на їх ефективність (наприклад, агоністами або антагоністами адренергічних рецепторів − ізопреналіном, празозином).

Особливості застосування.

Дітей віком від 2 років, особливо віком від 2 до 7 років та/або з масою тіла менше 20 кілограмів, необхідно лікувати з особливою увагою та під постійним контролем, враховуючи високу частоту та ступінь сонливості.

Обережно слід застосовувати препарат пацієнтам з тяжкими або нестабільними та неконтрольованими серцево-судинними захворюваннями.

У деяких пацієнтів у дослідженнях відзначалася очна реакція алергічного типу після застосування бримонідину (див. розділ «Побічні реакції»).

При появі алергічних реакцій лікування бримонідином слід припинити.

Повідомляли про уповільнені реакції гіперчутливості очей при застосуванні бримонідину, які, були пов’язані з підвищенням внутрішньоочного тиску (ВОТ).

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам з депресією, недостатністю мозкового кровообігу, коронарною недостатністю, синдромом Рейно, ортостатичною гіпотензією або облітеруючим тромбоангіїтом.

У зв’язку з тим, що вплив бримонідину на пацієнтів із печінковою або нирковою недостатністю не вивчали, препарат таким пацієнтам слід застосовувати з обережністю.

Брімофтал містить бензалконію хлорид як консервант, який може спричинити місцеве подразнення очей. Слід уникати контакту препарату з м’якими контактними лінзами. Контактні лінзи слід зняти перед закапуванням і знову одягнути їх через 15 хвилин після закапування. Відомі випадки знебарвлення м’яких контактних лінз.

Бензалконію хлорид також може спричинити подразнення очей, особливо якщо наявна сухість очей або патології рогівки (передньої прозорої частини ока). У разі відчуття дискомфорту, печіння або болю в очах після використання цього лікарського засобу слід звернутися до лікаря.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Досліджень щодо безпеки застосування препарату вагітним жінкам не проводили, тому Брімофтал не слід застосовувати у період вагітності. Невідомо, чи проникає бримонідин у грудне молоко, тому препарат не слід застосовувати у період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Застосування препарату Брімофтал може спричиняти втому та/або сонливість, що може погіршити здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами. Брімофтал може спричинити затуманення та/або порушення зору, що може погіршити здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами, особливо вночі або при слабкому освітленні. Пацієнту слід почекати, поки ці симптоми зникнуть, перш ніж керувати автомобілем або працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

По 1 краплі бримонідину закапувати в уражене око 2 рази на добу через рівні проміжки часу (приблизно через 12 годин). Корекція дози для пацієнтів літнього віку не потрібна.

Як і при застосуванні будь-яких очних крапель, для зменшення можливої системної абсорбції препарату рекомендовано протягом 1 хвилини натискати на слізний мішечок у медіальному куті очної щілини (крапчаста оклюзія). Це необхідно зробити безпосередньо після закапування кожної краплі препарату. Якщо призначено більше одного виду очних крапель, їх слід закапувати з інтервалом 5-15 хвилин.

Застосування при нирковій та печінковій недостатності

Не вивчали застосування бримонідину пацієнтам із порушеннями функції печінки або нирок (див. розділ «*Особливості застосування*»).

Діти.

Клінічних досліджень щодо застосування лікарського засобу підліткам (від 12 до 17 років) не проводили.

Бримонідин не рекомендується застосовувати дітям віком до 12 років і протипоказаний новонародженим та немовлятам (віком до 2 років) (див. розділ «Протипоказання», розділ «Особливості застосування» та розділ «Передозування»). Відомо, що у новонароджених можуть виникати серйозні побічні реакції після застосування препарату.

Передозування.

Передозування при офтальмологічному застосуванні (дорослі)

Всі відомі випадки передозування вже зазначені як побічні реакції.

Відомі випадки виникнення серйозних побічних ефектів у дітей при випадковому пероральному застосуванні бримонідину. У них спостерігалися такі симптоми: пригнічення центральної нервової системи (ЦНС), типова недовготривала кома або стан, близький до втрати свідомості; млявість, сонливість, артеріальна гіпотензія, брадикардія, гіпотермія, блідість, пригнічення дихання та апное, що потребувало проведення інтенсивної терапії з інкубацією при необхідності. Протягом 6-24 годин стан всіх пацієнтів повністю нормалізувався.

Системне передозування внаслідок випадкового прийому всередину (дорослі).

Єдиною небажаною подією, про яку повідомляли на даний час, була гіпотензія. Є також повідомлення, що за гіпотензивним епізодом спостерігалася рикошетна гіпертензія.

Лікування перорального передозування включає підтримуючу та симптоматичну терапію; слід підтримувати дихальну функцію пацієнта.

При пероральному передозуванні інших альфа-2-агоністів повідомляли про випадки появи таких симптомів: артеріальна гіпотензія, астенія, блювання, летаргія, седація, брадикардія, аритмія, міоз, апное, гіпотермія, ціаноз, пригнічення функції дихання та судоми. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Найчастіше повідомляли про такі побічні реакції як сухість у порожнині рота, гіперемія очей та запалення/печіння, що трапляється у 22-25 % пацієнтів. Вони, як правило, є тимчасовими та не часто тяжкого ступеня, що вимагає припинення лікування.

Симптоми очних алергічних реакцій спостерігались у 12,7 % пацієнтів (що спричиняло відміну в 11,5 % пацієнтів) у дослідженнях з початком від 3 до 9 місяців у більшості пацієнтів.

У межах кожної групи частоти виявлення - побічні реакції представлені у порядку зменшення їх проявів. Для класифікації виникнення небажаних реакцій використана наступна термінологія: дуже часто (≥1/10); часто (від ≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); рідко (≥1/10000 до <1/1000); дуже рідко (<1/10000);

Частота невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

З боку серця:

нечасто: відчуття серцебиття/аритмії (у тому числі брадикардія та тахікардія).

З боку нервової системи:

дуже часто: головний біль, сонливість;

часто: дисгевзія, зміна смаку;

дуже рідко: синкопе.

З боку органів зору:

дуже часто: подразнення очей, включаючи алергічні реакції (гіперемія, запалення та печіння, свербіж, відчуття стороннього тіла, фолікулярний кон’юнктивіт), розпливчастість зору, алергічний блефарит, алергічний блефарокон'юнктивіт, алергічний кон'юнктивіт, очна алергічна реакція та фолікулярний кон'юнктивіт;

часто: місцеве подразнення (гіперемія та набряк повік, блефарит, набряк кон’юнктиви та виділення з очей, біль в очах та сльозотеча), фотофобія, ерозія рогівки та кератопатія, сухість в очах, блідість кон’юнктиви, порушення зору, кон’юнктивіт;

дуже рідко: ірит, міоз.

З боку дихальної системи:

часто: симптоми захворювання верхніх дихальних шляхів;

нечасто: сухість слизової оболонки носа;

рідко: диспное.

З боку травного тракту:

дуже часто: сухість у роті;

часто: гастроінтестинальні симптоми.

З боку судинної системи:

дуже рідко: гіпертензія, гіпотензія.

Загальні розлади:

дуже часто: підвищена втомлюваність;

часто: астенія.

З боку імунної системи:

нечасто: системні алергічні реакції (підвищена чутливість).

З боку психіки:

нечасто: депресія;

дуже рідко: безсоння.

Наступні побічні реакції були виявлені під час постреєстраційного застосування бримонідину в клінічній практиці. Оскільки про них повідомляли добровільно від групи пацієнтів невідомої кількості, не можна робити висновки щодо частоти їх виникнення.

З боку органів зору:

частота невідома: іридоцикліт (передній увеїт);

- свербіж повік.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

частота невідома: шкірна реакція, у тому числі еритема, набряк обличчя, свербіж, висипання, вазодилатація.

У випадках, коли бримонідин застосовували як частину медикаментозного лікування вродженої глаукоми, повідомляли про такі симптоми передозування бримонідином як втрата свідомості, млявість, сонливість, гіпотонія, брадикардія, гіпотермія, ціаноз, блідість, дихальна недостатність у новонароджених та немовлят, які отримують бримонідин.

У дослідженнях у дітей віком від 2 до 7 років з глаукомою, неадекватно контрольованою бета-адреноблокаторами, було повідомлено про високу поширеність сонливості (55 %) при застосуванні бримонідину в якості додаткового лікування. 8 % дітей мали важкий перебіг, у 13 % випадків це призвело до припинення лікування.

Частота сонливості зменшувалася зі збільшенням віку, найменша зафіксувалась у віковій групі

дітей 7 років (25 %), але більшою мірою зменшення було спричинене впливом маси тіла, частіше трапляючись у дітей з масою тіла <20 кг (63 %) порівняно з дітьми, маса тіла яких була > 20 кг

(25 %).

Звітування про підозрювані побічні реакції

Важливо звітувати про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу і надалі контролювати співвідношення користь/ризик при застосуванні лікарського засобу. Кваліфікованих працівників у галузі охорони здоров’я просять повідомляти про всі підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 4 роки. Після першого відкриття – 28 днів.

Умови зберігання.

Спеціальних умов зберігання не потребує.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 5 мл розчину у флаконі з поліетилену низької щільності з крапельницею та білою кришечкою з поліетилену високої щільності; по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Фамар Анонімус Індастріал Сінгл Мембер Компані оф Фармасьютікалс енд Косметікс.

Місцезнаходження виробників та їх адреса місця провадження діяльності.

Вулиця Агіу Дімітріу 63, Алімос, 174 56, Греція.