

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БРИМОГЕН

(BRIMOGEN)

Склад:

діюча речовина: бримонідину тартрат;

1 мл розчину містить бримонідину тартрат 2 мг, що еквівалентно 1,32 мг бримонідину;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид; спирт полівініловий; натрію хлорид; натрію цитрат; кислота лимонна, моногідрат; 1 М розчин натрію гідроксиду/ 25 % розчин кислоти хлористоводневої (для корекції pH); вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: розчин прозорий, злегка жовтий, не більш забарвлений за еталон GY3, без видимих частинок.

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 призводить до відсутності мідріазу та вазоконстрикцій в мікросудинах, пов'язаних з ксеногенними трансплантатами людського ретину.

Бримонідину тартрат 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 реакцій.

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

Згідно з флюорофотометричними дослідженнями на тваринах і за участю добровольців, бримонідину тартрат 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 0,2 % розчину 2 рази на добу спостерігалася низька концентрація бримонідину в плазмі ($C_{\max}$ становила в середньому 0,06 нг/мл).

Після багаторазового застосування препарату (2 рази на добу протягом 10 днів) зафіксовано невелику кумуляцію препарату в крові. Площа під кривою «плазмова концентрація–час» протягом 12 годин при стаціонарному стані ($AUC_{0-12\text{год}}$) 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 застосування препарату становив приблизно 3 години.

Зв'язування бримонідину з білками плазми після місцевого введення становить приблизно 29 %.

У тканинах ока бримонідин оборотно зв'язується з меланіном *in vitro* та *in vivo*. Після двох тижнів застосування в око концентрації бримонідину у райдужній оболонці, війчастому тілі і судинній/сітчастій оболонці була у 3–17 разів більша, ніж після однократної дози. У разі відсутності меланіну накопичення не спостерігається.

Значення зв'язування з меланіном не з'ясоване. Проте біомікроскопічне дослідження пацієнтів, які отримували бримонідину тартрат в краплях очних до 1 року, не показало наявності будь-яких суттєвих побічних реакцій з боку органів зору. У мавп, які отримували дози, що приблизно у 4 рази перевищували рекомендовану дозу бримонідину тартрату, не було виявлено значної очної токсичності.

У людини бримонідин добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту та швидко виводиться після перорального прийому. Значна частина дози (приблизно 75 %) виводиться з сечею у вигляді метаболітів за 5 днів; не доведено наявності незміненого препарату у сечі. Результати досліджень *in vitro*, які проводилися з використанням тваринної та людської печінки, свідчать про те, що його метаболізм зумовлений переважно альдегідоксидазою та цитохромом P450. Вважається, що системне виведення здебільшого зумовлено печінковим метаболізмом.

Кінетичний профіль.

Не виявлені суттєві відхилення 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 подібні у пацієнтів літнього віку (від 65 років) і в молодших пацієнтів, що вказує на те, що вік не впливає на його системну абсорбцію та елімінацію препарату.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Зниження підвищеного внутрішньоочного тиску у пацієнтів із відкритокутовою глаукомою або підвищеним очним тиском:

- як монотерапія у розі, коли 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 препарату.
- Дитячий вік.
- Прийом інгібіторів моноаміноксидази (МАО), антидепресантів, що впливають на норадренергічну передачу (наприклад трициклічних антидепресантів, міансерину).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Хоча специфічні дослідження взаємодії бримонідину з лікарськими засобами не проводили, слід враховувати можливість посилення ефекту лікарських засобів, що пригнічують центральну нервову систему (ЦНС) (алкоголь, барбітурати, опіати, седативні препарати або анестетики).

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 спостерігалось зниження артеріального тиску, яке не мало клінічного значення. З обережністю слід призначати гіпотензивні лікарські засоби і серцеві глікозиди.

Слід бути обережними, застосовуючи бримонідин одночасно з антигіпертензивними препаратами і/або серцевими глікозидами. Рекомендовано бути обережними на початку лікування (або при збільшенні дози препарату) під час комбінованої терапії із системними засобами (незалежно від їхньої фармацевтичної форми), що можуть викликати взаємодію з агоністами альфа-адренорецепторів або впливати на їхню ефективність, тобто агоністами або антагоністами адренорецепторів (наприклад ізопреналін, празозин).

Особливості застосування.

Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам із загостреним або нестабільним і неконтрольованим захворюванням системи кровообігу. У деяких пацієнтів (12,7 %) в ході 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, деякі з них були пов'язані із ростом внутрішньоочного тиску.

Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам із депресією, недостатністю мозкового кровообігу та коронарною недостатністю, синдромом Рейно, ортостатичною гіпотензією та облітеруючим тромбангіїтом.

Вплив лікарського засобу на пацієнтів із печінковою або нирковою недостатністю не досліджувався, тому слід бути обережним при застосуванні засобу пацієнтам із відповідними захворюваннями.

Консервант, що входить до складу лікарського препарату, бензалконію хлорид, може викликати подразнення очей, тому слід уникати контакту препарату з м'якими контактними лінзами. Необхідно зняти контактні лінзи перед закапуванням лікарського препарату і зачекати щонайменше 15 хвилин перед їх повторним використанням. Речовина може викликати зміну кольору м'яких контактних лінз.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження з безпеки застосування бримонідину тартрату вагітним жінкам не проводили. У період вагітності або годування груддю препарат слід застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для жінки значно перевищує потенційний ризик для плода або дитини.

У разі необхідності застосування препарату слід припинити годування груддю.

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

Бримонідин може викликати відчуття втоми і/або сонливості, які можуть впливати на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами. Бримонідин може також

призводити до порушення гостроти зору і/або погіршення зору, що може перешкоджати здатності керувати транспортними засобами та обслуговувати механізми, особливо вночі або при зменшеному освітленні. Пацієнт повинен почекати до зникнення цих симптомів, перш ніж керувати транспортним засобом або обслуговувати інші механізми.

Спосіб застосування та дози.

Застосування дорослим, включаючи пацієнтів літнього віку.

Рекомендується застосування 1 краплі лікарського засобу у хворе око (очі) 2 рази на добу з інтервалом приблизно 12 годин. Для пацієнтів літнього віку коригування дози не потрібно.

Як і разі застосування будь-яких інших очних крапель, для зниження ймовірності проникнення бримонідину в кровоносну і лімфатичну систему, відразу після закапування лікарського засобу рекомендується притиснути і утримувати 1 хвилину слізний мішок на внутрішньому куті ока (натискання слізної точки). Цю дію слід виконувати відразу після введення кожної краплі.

У разі застосування більш ніж одного офтальмологічного лікарського засобу для місцевого застосування рекомендовано дотримуватися перерви між їх застосуванням не менш ніж 5–15 хвилин.

Застосування при порушенні функції нирок та печінки.

Не проводилися дослідження застосування лікарського засобу пацієнтам із порушеннями функції печінки або нирок.

Діти.

Безпека та ефективність застосування бримонідину дітям не встановлені.

Передозування.

Передозування при введенні в око (дорослі).

В отриманих повідомленнях зазвичай зазначалося про випадки, які вже були описані як побічні ефекти.

Системне передозування внаслідок випадкового проковтування (дорослі).

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

Лікування перорального передозування включає підтримуючу терапію і симптоматичне лікування; необхідно забезпечити прохідність дихальних шляхів пацієнта.

Повідомлялося 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.

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

Повідомлялося про серйозні побічні ефекти після випадкового застосування препарату дітьми.

Спостерігали такі симптоми передозування бримонідіном, як апное, брадикардія, кома, артеріальна гіпотензія, гіпотермія, гіпотонія, летаргія, бліда шкіра, дихальна недостатність, сонливість, які зафіксовані у новонароджених, немовлят та дітей, які отримували очний розчин бримонідину (0,1-0,2 %) як складову лікування вродженої глаукоми або при випадковому потраплянні бримонідину всередину.

Деякі з цих симптомів потребували інтенсивної терапії з інтубацією. Усі пацієнти повністю одужували протягом 6-24 годин.

Побічні реакції.

Найчастіше виникають (у 22-25 % пацієнтів) такі побічні реакції як сухість слизової оболонки ротової порожнини, гіперемія кон'юнктиви та відчуття печіння/поколювання очей. Зазначені симптоми зазвичай мають тимчасовий характер і не вимагають припинення лікування.

Симптоми алергічних реакцій з боку очей зустрічалися у 12,7 % пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях (11,5 % пацієнтів припинили участь в дослідженні). Такі реакції в більшості випадків виникали між 3-м і 9-м місяцями лікування.

В кожній нижченаведеній групі небажані явища визначено у порядку зменшення їхньої тяжкості. Частота виникнення побічних ефектів класифікується таким чином: дуже часто ($> 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($< 1/100$); рідко (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); дуже рідко ($< 1/10000$); невідомо (частота не може бути оцінена за наявними даними).

З боку імунної системи: нечасто – системні 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, фолікулярноз 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 слезотеча), 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: невідомо – аритмія (у тому числі брадикардія і тахікардія).

З боку судин: дуже рідко – гіпертензія, артеріальна гіпотензія.

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 наведено побічні ефекти, які спостерігали під час постмаркетингового застосування бримонідину тартрату у вигляді розчину очних крапель. Звіти засновані на добровільних повідомленнях від невідомої кількості пацієнтів, 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, включаючи еритему, набряк обличчя, свербіж, висипання і розширення кровоносних судин (вазодилатацію).

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.

Термін придатності. 2 роки.

Термін придатності після першого відкриття флакона – 28 днів.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 мл у флаконі з крапельницею та кришкою; по 1 або 3, або 6 флаконів в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Виробник, який відповідає за випуск серії:

Фармаселект Інтернешнл Бетелігангз ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ернст-Мелхіор-Гассе 20, 1020 Відень, Австрія.

Телефон/факс: 43 178603860/ 43 1786038620

Електронна пошта: regulatory@pharmaselect.com