

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЛЬФА-БРІОН®

(ALFA-BRION)

Склад:

діюча речовина: бримонідину тартрат;

1 мл розчину містить бримонідину тартрату 2,0 мг, що еквівалентно бримонідину 1,3 мг;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид; спирт полівініловий; натрію хлорид; натрію цитрат; кислота лимонна, моногідрат; натрію гідроксид; кислота хлористоводнева розведена; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина зеленувато-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Симпатоміметики для лікування глаукоми. Код АТХ S01E A05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Бримонідин — це агоніст альфа-2-адренергічних рецепторів, що у 1000 разів більш селективний до альфа-2-адренорецепторів, ніж до альфа-1-адренорецепторів. Ця селективність є причиною відсутності мідріазу та вазоконстрикції мікросудин, пов'язаних із ксенотрансплантатами сітківки людини.

Місцеве застосування бримонідину тартрату сприяє зменшенню внутрішньоочного тиску (ВОТ) у людей, мінімально впливаючи на серцево-судинні та легеневі параметри. Існують обмежені дані про застосування бримонідину пацієнтам з бронхіальною астмою, при якому не виникало побічних ефектів.

Бримонідин має швидкий початок дії з піковим очним гіпотензивним ефектом, який спостерігається через 2 години після застосування. У двох однорічних дослідженнях бримонідин зменшував ВОТ приблизно на 4–6 мм рт. ст.

Флуорофотометричні дослідження на тваринах та людях свідчать про те, що бримонідину тартрат має подвійний механізм дії. Вважається, що бримонідин може знижувати ВОТ за рахунок зменшення утворення водянистої вологи та посилення увеосклерального відтоку.

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

Фармакокінетика.

Після закапування 0,2 % розчину бримонідину 2 рази на добу протягом 10 днів його концентрація у плазмі крові була низькою (середня C_{max} становила 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 рівноважному стані ($AUC_{0-12 \text{ год}}$) 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 білками 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. Накопичення не спостерігається при відсутності меланіну. Значення зв'язування меланіну не з'ясоване.

При біомікроскопічному дослідженні очей у пацієнтів, які отримували бримонідин протягом одного року, не було виявлено значних побічних реакцій з боку органів зору, а також не було виявлено значної токсичності для ока 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; незміненого бримонідину у сечі не виявлено.

Дослідження *in vitro* з використанням печінки тварин та людини вказують на те, що метаболізм в основному опосередковується альдегідоксидазою та цитохромом P450. Отже, системне виведення пов'язане насамперед з метаболізмом у печінці.

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

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. За даними дослідження, яке включало пацієнтів літнього віку, системна експозиція бримонідину була дуже низькою.

Клінічні характеристики.

Показання.

Альфа-Бріон® застосовувати для зниження підвищеного внутрішньоочного тиску (ВОТ) у

пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією:

- як монотерапію — коли протипоказана терапія місцевими бета-блокаторами;
- у складі комплексної терапії з іншими лікарськими засобами, що знижують внутрішньоочний тиск, — коли цільовий ВОТ не досягається за допомогою одного препарату.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до допоміжних речовин лікарського засобу.

Однчасне застосування з інгібіторами моноаміноксидази (МАО) та антидепресантами, що впливають на норадренергічну передачу (наприклад, із трициклічними антидепресантами та міансерином).

Не застосовувати дітям віком менше 2 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Альфа-Бріон[®] протипоказаний пацієнтам, які отримують інгібітори моноаміноксидази (МАО) та пацієнтам, які приймають антидепресанти, що впливають на норадренергічну передачу (наприклад, трициклічні антидепресанти та міансерин) (див. розділ «Протипоказання»).

Хоча специфічну взаємодію бримонідину з лікарськими засобами не досліджували, слід враховувати можливість посилення ефекту при застосуванні депресантів центральної нервової системи (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 лікарські засоби, що впливають на метаболізм та поглинання циркулюючих амінів (наприклад, хлорпромазин, метилфенідат, резерпін).

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

Рекомендується бути обережним при призначенні (або зміні дози) супутніх системних засобів (незалежно від їх лікарської форми), що можуть взаємодіяти з агоністами альфа-адренорецепторів чи впливати на їх ефективність (наприклад, агоністи або антагоністи адренергічних рецепторів — ізопреналін, празозин).

Особливості застосування.

Педіатрична популяція

Дітей віком від 2 років, особливо віком від 2 до 7 років та/або з масою тіла ≤ 20 кг, необхідно лікувати з обережністю та під ретельним контролем, враховуючи високу частоту та ступінь сонливості (див. розділ «Побічні реакції»).

Серцеві порушення

Слід проявляти обережність при лікуванні пацієнтів із тяжкими або нестабільними та неконтрольованими серцево-судинними захворюваннями.

Порушення зору

У деяких пацієнтів (12,7 %) у клінічних дослідженнях спостерігалися очні алергічні реакції після застосування бримонідину (див. розділ «Побічні реакції»). При появі алергічних реакцій лікування бримонідином слід припинити.

Повідомляли про уповільнені реакції гіперчутливості з боку очей при застосуванні бримонідину 0,2 %, деякі були пов'язані з підвищенням ВОТ.

Судинні порушення

Альфа-Бріон[®] слід з обережністю застосовувати пацієнтам з депресією, церебральною або коронарною недостатністю, синдромом Рейно, ортостатичною гіпотензією або облітераційним тромбангіїтом.

Печінкова та ниркова недостатність

Вплив бримонідину на пацієнтів із печінковою або нирковою недостатністю не вивчали — слід бути обережним при лікуванні таких пацієнтів.

Бензалконію хлорид

Консервант бензалконію хлорид у складі лікарського засобу може спричинити подразнення очей, симптом сухості очей, а також впливати на слізну плівку та поверхню рогівки. Перед застосуванням потрібно зняти контактні лінзи і почекати щонайменше 15 хвилин після закапування, перш ніж знову вставити їх.

Відомо, що бензалконію хлорид змінює колір м'яких контактних лінз. Слід уникати контакту лікарського засобу з м'якими контактними лінзами.

Альфа-Бріон[®] слід застосовувати з обережністю, якщо у пацієнта синдром сухого ока і якщо можливе пошкодження рогівки. Пацієнти повинні бути під наглядом у разі тривалого лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Безпека застосування бримонідину під час вагітності не встановлена. У дослідженнях на тваринах бримонідину тартрат не викликав тератогенних ефектів. Було показано, що у кроликів тартрат бримонідину при рівні у плазмі вище, ніж досягається під час терапії у людей, спричиняє збільшення передімплантаційної втрати та зниження постнатального росту. Альфа-Бріон[®] слід застосовувати під час вагітності, лише якщо потенційна користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Про те, як зменшити системне всмоктування, див. у розділі «Спосіб застосування та дози».

Годування груддю. Невідомо, чи виділяється бримонідин у грудне молоко людини. Бримонідину тартрат виділяється з молоком у щурів. Альфа-Бріон[®] не слід використовувати жінкам, які

годують немовлят.

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

Альфа-Бріон® може викликати втому та/або сонливість, що може погіршити здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами. Альфа-Бріон® може спричинити затуманення та порушення зору, що погіршуватиме здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами, особливо вночі чи при слабкому освітленні. Пацієнту слід почекати, поки ці симптоми зникнуть, перш ніж керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Рекомендована доза для дорослих (включаючи людей похилого віку)

Рекомендована доза — по 1 краплі в уражене око (очі) 2 рази на добу з інтервалом приблизно 12 годин. Пацієнтам літнього віку коригування дози не потрібне.

Застосування при нирковій та печінковій недостатності

Вплив бримонідину не досліджувався у пацієнтів з печінковою або нирковою недостатністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Як і при застосуванні будь-яких очних крапель, для зменшення можливої системної абсорбції лікарського засобу рекомендовано протягом 1 хвилини натискувати на ділянку слізного мішка, розташовану біля медіального кута (точкова оклюзія). Це необхідно зробити безпосередньо після закапування кожної краплі. Це знижує системні побічні реакції та підвищує місцеву активність. Щоб запобігти забрудненню очей або очних крапель, не слід допускати контакту кінчика крапельниці з будь-якою поверхнею.

Якщо потрібно використовувати більше одного місцевого офтальмологічного препарату, різні препарати слід закапувати з інтервалом 5-15 хвилин.

Діти.

Клінічні дослідження за участю підлітків (від 12 до 17 років) не проводилися.

Альфа-Бріон® не рекомендується застосовувати дітям віком до 12 років і протипоказаний дітям віком менше 2 років (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Відомо, що у новонароджених можуть виникати тяжкі побічні реакції. Безпека та ефективність бримонідину для дітей віком від 2 до 12 років не встановлені.

Передозування.

Передозування при офтальмологічному застосуванні (дорослі)

Всі явища, які спостерігалися у відомих випадках передозування, вже були описані як побічні реакції.

Системне передозування внаслідок випадкового проковтування (дорослі)

Наявна інформація щодо випадкового проковтування бримонідину дорослими дуже обмежена. Єдиним побічним ефектом, про який повідомлялося на сьогодні, була гіпотонія. Повідомлялося, що епізод гіпотензії супроводжувався рикошетною гіпертензією.

Лікування перорального передозування включає підтримувальну та симптоматичну терапію; необхідно забезпечити прохідність дихальних шляхів пацієнта.

Відомо, що передозування інших альфа-2-агоністів при пероральному прийомі спричиняє такі симптоми, як гіпотонія, астенія, блювання, млявість, седація, брадикардія, аритмії, міоз, апное, гіпотонія, гіпотермія, пригнічення дихання та судоми.

Дитяча популяція

Були повідомлення про серйозні побічні ефекти у дітей після випадкового проковтування бримонідину. Спостерігалися симптоми пригнічення центральної нервової системи, як правило, тимчасова кома або низький рівень свідомості, млявість, сонливість, гіпотонія, брадикардія, гіпотермія, блідість, пригнічення дихання та апное, що інколи потребувало інтенсивної терапії з інтубацією. Повідомлялося, що всі пацієнти повністю одужували протягом 6-24 годин.

Побічні реакції.

Найбільш поширеними побічними реакціями бримонідину є сухість у ротовій порожнині, гіперемія очей і печіння/поколювання, які зустрічаються у 22-25 % пацієнтів. Вони, як правило, є тимчасовими і не вимагають припинення лікування.

У клінічних дослідженнях симптоми очних алергічних реакцій виникали у 12,7 % пацієнтів (з цієї причини 11,5 % пацієнтів припинили застосування бримонідину). Такі реакції здебільшого виникали між 3-м і 9-м місяцями лікування.

Нижче наведено побічні реакції, які розподілені за системами органів і за частотою. У кожній групі частоти реакції представлені в порядку зменшення серйозності. При визначенні частоти побічних реакцій використовується така термінологія: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, <

1/10), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$), невідомо (дані отримано переважно зі спонтанних повідомлень під час постмаркетингового спостереження, тому точну частоту неможливо оцінити).

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: синкопе.

З боку органів зору

Дуже часто: подразнення очей (гіперемія, запалення та печіння, свербіж, відчуття стороннього тіла, кон'юнктивальні фолікули), затуманений зір, 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 і слезотеча), світлобоязнь, ерозія і забарвлення рогівки, сухість очей, блідість кон'юнктиви, порушення зору, кон'юнктивіт.

Дуже рідко: ірит, міоз.

З боку серця

Нечасто: пришвидшене серцебиття/аритмії (включаючи брадикардію та тахікардію).

З боку судинної системи

Дуже рідко: гіпертензія, гіпотензія.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння

Часто: респіраторні симптоми.

Нечасто: сухість у носі.

Рідко: задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто: сухість у роті.

Часто: шлунково-кишкові розлади.

Загальні розлади та зміни у місці введення

Дуже часто: втома.

Часто: астенія.

Нижче наведено побічні реакції, які були виявлені під час постмаркетингового застосування бримонідину у клінічній практиці. Оскільки про ці реакції повідомляли добровільно і розмір популяції пацієнтів невідомий, оцінку частоти зробити неможливо.

З боку органів зору: іридоцикліт (передній увеїт), свербіж повік.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірні реакції, включаючи еритему, набряк обличчя, свербіж, висипання та розширення судин.

У випадках, коли бримонідин використовувався як частина лікування вродженої глаукоми у новонароджених та немовлят, повідомлялося про симптоми передозування бримонідину, такі як втрата свідомості, млявість, сонливість, гіпотонія, брадикардія, гіпотермія, ціаноз, блідість, пригнічення дихання та апное (див. розділ «Протипоказання»).

У дослідженні дітей віком від 2 до 7 років із глаукомою, яка недостатньо контролювалася бета-блокаторами, спостерігали високу поширеність сонливості (55 %) при застосуванні бримонідину як додаткового лікування. У 8 % дітей перебіг небажаної реакції був важким і призвів до припинення лікування у 13 % випадків. Частота сонливості зменшувалася зі збільшенням віку (вона була найменшою у дітей 7 років — 25 %), але більшою мірою залежала від ваги, збільшуючись у дітей з масою тіла ≤ 20 кг (63 %) порівняно з дітьми з масою тіла > 20 кг (25 %) (див. розділ «Особливості застосування»).

-

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх 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.

Термін придатності препарату після першого відкриття флакона — 28 днів.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 5 мл у флаконі; по 1 флакону у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.