

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
БРИМОГЕН
(BRIMOGEN)

Торговое название: БРИМОГЕН (BRIMOGEN)

Международное непатентованное название: бримонидин

Лекарственная форма: Капли глазные, раствор.

Состав:

1 мл раствора содержит:

действующее вещество: бримонидина тартрата 2 мг;

вспомогательные вещества: бензалкония хлорид; спирт поливиниловый; натрия хлорид; натрия цитрат; кислота лимонная, моногидрат; 1М раствор натрия гидроксида/25 % раствор кислоты хлористоводородной (для коррекции pH); вода для инъекций.

Описание: прозрачный раствор, от слегка желтоватого до зеленовато-желтого цвета, без видимых частиц.

Фармакотерапевтическая группа

Симпатомиметики для лечения глаукомы. Код АТХ S01E A05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Бримонидин является агонистом α -2-адренергического рецептора. Сродство бримонидина к α -2-адренергическим рецепторам в 1000 раз больше в сравнении со сродством к α -1-адренергическим рецепторам. Благодаря этому бримонидин приводит к отсутствию мириаза и вазоконстрикции в микрососудах, связанных с ксенотенными трансплантатами человеческого ретина.

Местное применение бримонидина тартрата снижает внутриглазное давление (ВГД) с минимальным влиянием на работу сердечно-сосудистой системы и органов дыхания.

Ограниченные данные касательно применения препарата пациентам с бронхиальной астмой не подтвердили возникновения побочных действий.

Местно применяемый бримонидина тартрат характеризуется быстрым началом действия, а его максимальное гипотензивное действие возникает через 2 часа после введения дозы. В двух клинических исследованиях, проведенных в течение года, бримонидина тартрат снизил значение ВГД примерно на 4-6 мм ртутного столба.

Согласно флюорофотометрическим исследованиям на животных и при участии добровольцев, бримонидина тартрат проявляет двойной механизм действия. Вероятно, бримонидин снижает внутриглазное давление путем уменьшения синтеза внутриглазной жидкости и усиления увеосклерального оттока.

Клинические исследования подтверждают, что бримонидина тартрат можно эффективно комбинировать с бета-адреноблокаторами для местного применения. Краткосрочные клинические исследования подтверждают также, что бримонидина тартрат, содержащийся в глазных каплях, оказывает существенное клиническое аддитивное действие в сочетании с травопростом (6 недель) и латапростом (3 месяца).

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

После 10 дней введения в конъюнктивальный мешок 0,2 % раствора 2 раза в сутки наблюдалась низкая концентрация бримонидина в плазме (C_{max} составляла в среднем 0,06 нг/мл).

После многократного применения препарата (2 раза в сутки в течение 10 дней) зафиксировано небольшая кумуляция препарата в крови. Площадь под кривой «плазменная концентрация–время» в течение 12 часов при равновесном состоянии ($AUC_{0-12 \text{ ч}}_{\text{ср}}$) составляла 0,31 нг·ч/мл по сравнению с 0,23 нг·ч/мл после введения первой дозы. Средний период полувыведения из общего кровообращения после местного введения препарата составлял примерно 3 часа.

Связывание бримонидина с белками плазмы крови после местного введения составляет примерно 29 %.

В тканях глаза бримонидин обратимо связывается с меланином *in vitro* и *in vivo*. После двух недель применения в глаза концентрации бримонидина в радужной оболочке и собственной сосудистой оболочке глаза были в 3–17 раз выше, чем после однократной дозы. В случае отсутствия меланина накопления не наблюдается.

Значение связывания с меланином не выяснено. Однако биомикроскопическое исследование пациентов, получавших бримонидина тартрат в каплях глазных до 1 года, не показало наличия каких-либо существенных побочных реакций относительно глаз. У обезьян, получавших дозы примерно в 4 раза превышающие рекомендованную дозу бримонидина тартрата, не было выявлено значительной глазной токсичности.

Метаболизм и выведение

У человека бримонидин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и быстро выводится после перорального приема. Существенная часть дозы (около 75 %) выводится с мочой в виде метаболитов за 5 дней; неизмененный препарат в моче не обнаружен. Результаты исследований *in vitro*, которые проводились с использованием животной и человеческой печени, свидетельствуют о том, что его метаболизм обусловлен преимущественно альдегидоксидазой и цитохромом P450. Считается, что системное выведение в основном обусловлено печеночным метаболизмом.

Кинетический профиль

После однократного применения препарата в дозе 0,08 %, 0,2 % и 0,5 % не обнаружены существенные отклонения от пропорциональной зависимости между концентрацией в плазме крови C_{max} и AUC.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Пациенты пожилого возраста.

C_{max} , AUC и период полувыведения бримонидина после однократной дозы подобные у пациентов пожилого возраста (от 65 лет и старше) и у младших по возрасту пациентов, что указывает на то, что возраст не влияет на его системную абсорбцию и элиминацию.

Клинические исследования, которые длились 3 месяца, с участием пациентов пожилого возраста, подтвердили, что общее воздействие бримонидина был очень незначительно.

Показания к применению

Снижение повышенного внутриглазного давления (ВДГ) у пациентов с открытоугольной глаукомой или офтальмогипертензией.

- Как монотерапия у пациентов, для которых местное применение бета-блокаторов противопоказано.
- При комбинированном лечении с другими лекарственными средствами, снижающими внутриглазное давление, если снижение давления с применением этих препаратов недостаточно.

Способ применения и дозы

Для местного применения в офтальмологии.

При использовании более чем одного офтальмологического лекарственного средства рекомендуется соблюдение перерывов между их применением не менее 5–15 минут.

Как и в случае применения любых других глазных капель, для уменьшения возможной системной абсорбции бримонидина, сразу после закапывания лекарственного средства рекомендуется прижать и удерживать в течение одной минуты слезный мешок на внутреннем углу глаза (нажатие слезной точки). Это действие следует выполнять сразу после введения каждой капли.

Взрослые, включая пациентов пожилого возраста

Рекомендуется применение 1 капли лекарственного средства в глаз (глаза) 2 раза в сутки с перерывом примерно 12 часов. Для пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени и почек

Не проводились исследования применения лекарственного средства пациентам с нарушениями функции печени или почек.

Дети

У подростков (от 12 до 17 лет) клинических исследований не проводилось.

Бримонидин не рекомендуется для детей младше 12 лет и противопоказан новорожденным и младенцам (младше 2 лет). Известно, что у новорожденных могут возникать тяжелые побочные реакции.

Безопасность и эффективность у детей не установлены.

Побочное действие

Наиболее часто возникают (встречаются у 22–25% пациентов) такие побочные действия как сухость во рту, гиперемия и чувство жжения/покалывания глаз. Они обычно проходящие и обычно не имеют серьезности, требующей прекращения лечения.

Симптомы аллергических реакций со стороны глаз встречались у 12,7 % пациентов, участвовавших в клинических исследованиях (у 11,5 % вызывая абстинентный синдром). Такие реакции в большинстве случаев возникали между 3-м и 9-м месяцами лечения.

В каждой нижеприведенной группе нежелательные явления определены в порядке уменьшения их серьезности. Частота возникновения побочных эффектов классифицируется следующим образом: очень часто ($> 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($< 1/100$); редко (от $> 1/1000$ до $< 1/100$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Со стороны иммунной системы: нечасто – системные аллергические реакции.

Со стороны психики: нечасто – депрессия; очень редко – бессонница.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, сонливость; часто – головокружение, нарушение вкуса; очень редко – потеря сознания.

Со стороны органов зрения: очень часто – раздражение глаз (гиперемия, жжение и покалывание, зуд, ощущение инородного тела, фолликулез конъюнктивы), покрасность зрения, аллергический блефарит, аллергический блефароконъюнктивит, аллергический конъюнктивит, аллергическая реакция глаз и фолликулярный конъюнктивит; часто – местное раздражение (отек и покраснение век, воспаление краев век, отек конъюнктивы и наличие выделений из конъюнктивального мешка, боль в глазах и слезотечение), фоточувствительность, повреждение (эрозия) и изменение цвета эпителия роговицы, сухость глаз, бледность конъюнктивы, нарушение зрения, конъюнктивит; очень редко – ирит, миоз.

Со стороны сердца: нечасто – сердцебиение /аритмия (в том числе брадикардия и тахикардия).

Со стороны сосудов: очень редко – гипертензия, гипотензия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – симптомы со стороны верхних дыхательных путей; нечасто – сухость слизистой оболочки носа; редко – одышка.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – сухость слизистой оболочки полости рта; часто – желудочно-кишечные расстройства.

Общие расстройства и расстройства в месте введения: очень часто – усталость; часто – астения.

Ниже приведены побочные эффекты, которые наблюдали в период постмаркетингового применения бримонидина тартрата в виде раствора глазных капель в клинической практике. Отчеты основаны на добровольных сообщениях неизвестного от неизвестного количества пациентов, поэтому невозможно оценить частоту их возникновения.

Со стороны органов зрения: иридоциклит (передний увеит), зуд век.

Со стороны кожи и подкожных тканей: кожные реакции, включая эритему, отек лица, зуд, сыпь и расширение кровеносных сосудов.

У новорожденных и младенцев, у которых элементом терапии врожденной глаукомы было применение бримонидина, наблюдались симптомы передозировки такие как потеря сознания, летаргия, сонливость, снижение артериального давления, вялость, брадикардия, гипотермия, цианоз, бледность, угнетение дыхания и апноэ.

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским сотрудникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства и неэффективности лекарственных средств в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», www.rceth.by.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата.
- Новорожденные и младенцы (младше 2 лет).
- Одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) и антидепрессантами, которые влияют на норадренергическую передачу (например, трициклические антидепрессанты, мianserin).

Передозировка

Передозировка при офтальмологическом применении (взрослые).

В полученных сообщениях обычно указывалось о случаях, которые уже были описаны как побочные реакции.

Системная передозировка вследствие случайного проглатывания (взрослые).

Существуют ограниченные данные о случайном приеме внутрь бримонидина взрослыми пациентами. Единственным побочным действием, о котором сообщалось, было гипотензия. Сообщалось, что данный эпизод сопровождался рикошетной гипертензией.

Лечение пероральной передозировки включает поддерживающую терапию и симптоматическое лечение; необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей пациента.

Сообщалось о передозировке другими альфа-2-агонистами, которые вызывали при приеме внутрь такие симптомы как гипотензия, астения, рвота, летаргия, седация, брадикардия, аритмия, миоз, апноэ, гипотония, гипотермия, дыхательная недостаточность и судороги.

Педиатрическая популяция.

Сообщалось про серьезные побочные эффекты после случайного применения препарата детьми.

Пациенты испытывали симптомы угнетения ЦНС, как правило, переходящую кому или низкий уровень сознания, летаргию, сонливость, гипотонию, брадикардию, гипотермию, бледность, угнетение дыхания и апноэ, и требовали госпитализации в реанимационное отделение с интубацией при наличии показаний. Сообщалось, что все пациенты полностью выздоровели, обычно в течение 6-24 часов.

Меры предосторожности

Только для местного применения в офтальмологии. Не принимать внутрь и не вводить в виде инъекций.

С детьми в возрасте 2 лет и старше, особенно в возрасте от 2 до 7 лет и/или с массой тела ≤ 20 кг, следует относиться с осторожностью и внимательно следить за ними из-за высокой частоты и тяжести сонливости.

Следует с осторожностью применять препарат при лечении пациентов с тяжелыми или нестабильными и неконтролируемыми сердечно-сосудистыми заболеваниями.

У некоторых пациентов (12,7 %) в ходе клинических исследований наблюдались аллергические реакции со стороны глаз после приема бримонидина. В случае возникновения аллергических реакций следует прекратить применение бримонидина.

Отмечались замедленные реакции гиперчувствительности со стороны глаз после применения бримонидина, некоторые из них были связаны с увеличением ВДГ.

Следует с осторожностью применять препарат пациентам с депрессией, церебральной или коронарной недостаточностью, синдромом Рейно, ортостатической гипотензией или облитерирующим тромбангиитом.

Влияние лекарственного средства на пациентов с печеночной или почечной недостаточностью не исследовалось, поэтому следует быть осторожным при применении препарата пациентам с соответствующими заболеваниями.

Консервант, входящий в состав лекарственного препарата, бензалкония хлорид, может вызвать раздражение глаз, симптомы «сухого глаза», оказывать влияние на роговицу глаза. По этой причине требуется тщательный мониторинг за пациентом при частом и длительном применении препарата. Следует с осторожностью назначать пациентам с симптомами «сухого глаза» Бримоген, так как бензалкония хлорид может вызвать повреждение роговицы.

Избегайте контакта с мягкими контактными линзами. Перед применением снимите контактные линзы и подождите не менее 15 минут перед повторной вставкой. Бензалкония хлорид может вызвать изменение цвета или обесцвечивание мягких контактных линз.

Беременность и период грудного вскармливания

Беременность

Безопасность использования беременным женщинам не установлена. В исследованиях на животных бримонидина тартрат не оказывал тератогенных эффектов. Было показано, что у кроликов бримонидина тартрат в плазме при более высоких уровнях, чем достигается во время терапии у людей, вызывает повышенную предимплантационную потерю и снижение постнатального роста. Препарат следует применять только тогда, когда ожидаемая польза для матери значительно превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли бримонидин в грудное молоко, поэтому лекарственный препарат не следует применять в период кормления грудью.

Влияние на способность управлять автомобилем и механизмами

Бримонидин может вызвать ощущение усталости и/или сонливости, которые могут влиять на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами. Бримонидин может также приводить к нарушению остроты зрения и/или нечеткости зрения, и препятствовать способности управлять транспортными средствами и обслуживать механизмы, особенно ночью или при уменьшенном освещении. Пациент должен подождать до исчезновения этих симптомов, прежде чем приступать к управлению транспортным средством или обслуживанию механизмов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат противопоказан пациентам, которые проходят лечение с применением ингибиторов МАО, и пациентам, принимающим антидепрессанты, влияющие на норадренергическую передачу (то есть трициклические антидепрессанты и мianserin).

Хотя специфические исследования взаимодействия бримонидина с лекарственными средствами не проводили, следует учитывать возможность усиления эффекта лекарственных средств, угнетающих центральную нервную систему (ЦНС) (алкоголь, барбитураты, опиаты, седативные препараты или анестетики).

Отсутствуют доступные данные об уровне циркулирующих катехоламинов после приема Бримогена.

Следует с осторожностью назначать пациентам, которые принимают лекарственные средства, влияющие на метаболизм и увеличивают концентрацию аминов в плазме крови (например, хлорпромазин, метилфенилат, резерпин).

После применения бримонидина у некоторых пациентов наблюдалось незначительное снижение артериального давления. Следует быть осторожными, применяя бримонидин одновременно с антигипертензивным и/или сердечными гликозидами.

Рекомендуется соблюдать осторожность в начале лечения (или при изменении дозы препарата) во время комбинированной терапии с системными средствами (независимо от их фармацевтической формы), которые могут взаимодействовать с агонистами альфа-адренорецепторов или влиять на их эффективность, то есть агонистами или антагонистами адренорецепторов (например, изопреналина, празозина).

Форма выпуска и упаковка

Капли глазные, раствор, 2 мг/мл

По 5 мл в непрозрачном полиэтиленовом флаконе с капельницей из полиэтилена и закрывающейся крышкой из полиэтилена белого цвета; по 1 или по 3, или по 6 флаконов в картонной коробке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Срок годности после вскрытия флакона - 28 дней.

Не применять после окончания срока годности.

Датой истечения срока годности является последний день указанного месяца.

Условия отпуска из аптек

Применять по назначению врача.

Производитель (Заявитель)

Производитель, ответственный за качество:

Фармаселект Интернейшнл Битайлюнгз ГмбХ.

Эрнст-Мелхиор-Гассе 20, 1020 Вена, Австрия.

Телефон/факс: +43 178603860/+43 1786038620

Электронная почта: regulatory@pharmaselect.com

Импортёр и организация, уполномоченная принимать претензии от потребителя и ее юридический адрес:

Общество с ограниченной ответственностью «Польмед».

ул. Инженерная, д. 7, пом. 2, комн. 11, 220075, г. Минск, Республика Беларусь.

тел. (+375 17) 378-38-81, e-mail: office@polmedpharm.com