

Склад

діюча речовина: бримонідину тартрат;

1 мл розчину містить бримонідину тартрату 2 мг;

допоміжні речовини: бензалконію хлориду 50 % розчин; спирт полівініловий; натрію хлорид; натрію цитрат; кислота лимонна, моногідрат; 1 М кислота хлористоводнева або 1 М натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма

Краплі очні, розчин.

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

Фармакотерапевтична група

Засоби, що застосовуються в офтальмології. Протиглаукомні препарати та міотичні засоби. Симпатоміметики, що застосовуються для лікування глаукоми. Бримонідин. Код АТХ S01E A05.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

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

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

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

Бримонідину тартрат характеризується швидким початком дії, а його максимальна гіпотензивна дія виникає через 2 години після застосування. У клінічних дослідженнях, проведених протягом року, бримонідин знижував значення внутрішньоочного тиску приблизно на 4–6 мм рт. ст.

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

Клінічні дослідження підтверджують, що бримонідин можна ефективно комбінувати з бета-блокаторами 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.

Загальна характеристика

Після 10 днів введення в око розчину 0,2 % 2 рази на добу спостерігалася низька концентрація бримонідину у плазмі крові ($C_{\max}$ становило 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 фармакокінетичною кривою «концентрація- час» протягом 12 годин у 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 видимий період напіввиведення із загального кровообігу людини після місцевого

введення препарату становив приблизно 3 години.

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

In vitro та *in vivo* бримонідин оборотно зв'язується 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 у 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 мавпах, яким протягом року вводили бримонідину тартрат у дозах у 4 рази більших порівняно з дозами, рекомендованими для людей.

Після перорального прийому бримонідин швидко всмоктується, а потім швидко виводиться з організму людини. Значна частина дози (приблизно 75 %) виводиться у вигляді метаболітів із сечею протягом 5 днів; не доведено наявності незміненого препарату в сечі. Дослідження *in vitro* із застосуванням печінкової тканини тварин і людей вказують, що метаболічні зміни бримонідину відбуваються головним чином з участю альдегідоксидази і цитохрому P450. З огляду на це, головним шляхом виведення препарату вважається печінковий метаболізм.

Кінетичний профіль

Не виявлені суттєві відхилення від пропорційної залежності між дозою бримонідину, максимальною концентрацією у плазмі крові $C_{\max}$ і AUC після разового місцевого введення лікарського засобу в концентрації

0,08 %, 0,2 % і 0,5 % відповідно.

Характеристики пацієнтів

Характеристики пацієнтів літнього віку

C_{max} , AUC і видимий період напіввиведення бримонідину після введення одноразової дози мають подібні значення у пацієнтів літнього віку (віком від 65 років) і у молодих дорослих пацієнтів. Дані спостереження вказують на відсутність залежності між віком і всмоктуванням лікарського засобу, а також його виведенням. Клінічні дослідження, які тривають 3 місяці (з участю пацієнтів літнього віку) підтвердили, що системна експозиція бримонідину була дуже незначна.

Показання

Зниження підвищеного внутрішньоочного тиску (ВОТ) у пацієнтів із відкритокутовою глаукомою або підвищеним очним тиском.

- Як монотерапія пацієнтів, для яких місцеве застосування бета-блокаторів протипоказано.
- Як допоміжна терапія до інших лікарських засобів, що знижують внутрішньоочний тиск, коли цільового значення неможливо досягти за допомогою одного засобу.

Протипоказання

Підвищена чутливість до бримонідину тартрату або до інших компонентів препарату.

Дитячий вік до 18 років.

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

Бглау протипоказаний пацієнтам, які проходять лікування інгібіторами моноаміноксидази (МАО), а також антидепресантами, що впливають на норадренергічну передачу (наприклад трициклічні антидепресанти і міансерин) (див. розділ «Протипоказання»).

Хоча спеціальних досліджень взаємодії лікарського засобу Бглау з іншими лікарськими засобами не проводили, слід враховувати можливість адитивного або підсилюючого впливу при застосуванні з препаратами, що пригнічують центральну нервову систему (алкоголь, барбітурати, опіати, седативні засоби або анестетики).

Дані про рівень катехоламінів у крові після введення бримонідину тартрату відсутні. Однак слід з обережністю призначати препарат пацієнтам, які приймають лікарські засоби, що можуть впливати на метаболізм та захоплення циркулюючих амінів, наприклад хлорпромазин, метилфенідат та резерпін.

У деяких пацієнтів після застосування лікарського засобу Бглау спостерігалось клінічно незначне зниження артеріального тиску. Рекомендується дотримуватись обережності при застосуванні гіпотензивних препаратів та/або серцевих глікозидів одночасно з лікарським засобом Бглау.

Рекомендується з обережністю розпочинати одночасне застосування (або змінювати дозу) препарату системної дії (незалежно від лікарської форми), який може взаємодіяти з агоністами α -адренергічних рецепторів або перешкоджати їх дії, тобто агоністів або антагоністів адренергічних рецепторів (наприклад ізопреналін та празозин).

Особливості щодо застосування

Розлади з боку серця

Слід бути обережними при прийомі лікарського засобу пацієнтам із тяжким або нестабільним і неконтрольованим серцево-судинним захворюванням.

Розлади з боку органів зору

У деяких пацієнтів (12,7 %) у ході клінічних досліджень були зафіксовані випадки реакції гіперчутливості в ділянці очей після застосування бримонідину (див. розділ «Побічні реакції»).

У разі виникнення алергічних реакцій слід припинити застосування бримонідину.

Повідомляли про відкладені у часі реакції гіперчутливості при застосуванні Бглау. У 0,2 % випадків ці повідомлення були пов'язані з підвищенням внутрішньоочного тиску. Розлади з боку судин

З обережністю слід призначати препарат Бглау пацієнтам із депресією, церебральною та коронарною недостатністю, синдромом Рейно, при ортостатичній гіпотензії та облітеруючому тромбангіїті.

Печінкова та ниркова недостатність

Не проводили дослідження щодо застосування препарату пацієнтам із печінковою або нирковою недостатністю, тому слід дотримуватися обережності в разі застосування бримонідину таким пацієнтам.

Бензалконію хлорид

В 1 мл розчину препарату Бглау міститься 0,05 мг бензалконію хлориду. Бензалконію хлорид може абсорбуватися м'якими контактними лінзами і змінювати їх колір. Необхідно зняти контактні лінзи перед закапуванням лікарського препарату і зачекати щонайменше 15 хвилин перед їх повторним використанням. Повідомлялося, що бензалконію хлорид спричиняє подразнення та сухість очей і може впливати на слізну плівку та поверхню рогівки. Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам із сухістю очей та особам, у яких може бути пошкоджена рогівка. У разі тривалого застосування слід спостерігати за

станом пацієнтів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Безпека застосування препарату протягом вагітності не встановлена. У дослідженнях на тваринах не спостерігалось будь-якого тератогенного ефекту бримонідину тартрату. Було показано, що у кролів бримонідину тартрат у концентраціях у плазмі крові, вищих за ті, які досягаються у людей під час лікування, підвищує частоту переривання вагітності у передімплантаційному періоді та погіршує постнатальний розвиток. У період вагітності препарат Бглау слід застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає бримонідин у грудне молоко людини. Цей лікарський засіб виводиться з молоком у самок щурів. Бглау не слід застосовувати жінкам, які годують груддю.

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

Бримонідин може спричинити відчуття втоми та/або сонливості, які можуть впливати на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами. Бримонідин може також призводити до порушення гостроти зору та/або погіршення зору, що може перешкоджати здатності керувати транспортними засобами та обслуговувати механізми, особливо вночі або в сутінках. Пацієнт повинен почекати до зникнення виявлених симптомів, перш ніж приступати до управління транспортного засобу 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.

Як і у випадку з іншими очними краплями, для зниження імовірності системної абсорбції одразу після закапування лікарського засобу рекомендується притиснути і утримувати 1 хвилину слізний мішок на внутрішньому куті ока (натискання слізної точки). Цю дію слід виконувати одразу після введення кожної краплі.

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

Застосування при нирковій або печінковій недостатності.

Не проводили дослідження щодо застосування бримонідину пацієнтам із порушеннями функції печінки або нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Лікарський засіб не застосовують дітям віком до 18 років, оскільки ефективність та безпека застосування цього лікарського засобу дітям віком до 18 років не доведені (див. розділ «Протипоказання»).

Передозування

Передозування при введенні в око (дорослі)

Передозування у дорослих при застосуванні в офтальмологічній практиці не спостерігалось. Однак при застосуванні бримонідину у комплексній терапії вродженої глаукоми зареєстровані випадки виникнення симптомів передозування, таких як артеріальна гіпотензія,

зниження м'язового тону, брадикардія, гіпотермія та апное у новонароджених.

Системне передозування внаслідок випадкового прийому внутрішньо (дорослі)

Існують обмежені дані про випадкове застосування внутрішньо бримонідину дорослими пацієнтами. Єдиною зафіксованою побічною дією було зниження артеріального тиску. Після зафіксованого епізоду зниження артеріального тиску виникла «відбита» гіпертензія приблизно через 8 годин після перорального прийому препарату.

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.

Передозування у дітей

Зареєстровані випадки серйозних побічних ефектів у результаті ненавмисного прийому внутрішньо розчину очних крапель бримонідину тартрату дітьми. При цьому спостерігалися симптоми пригнічення центральної нервової системи, як правило, недовготривала кома або знижений рівень свідомості, летаргія, сонливість, гіпотонія, брадикардія, гіпотермія, блідість, пригнічення дихання та апное; це потребувало госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та інтубації за показаннями. Повідомляли, що зазвичай стан усіх пацієнтів повністю нормалізувався протягом 6–24 годин.

Побічні ефекти

Найчастіше виникають такі побічні дії (спостерігаються 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 виникали приблизно у 12,7 % пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях (що спричинило припинення участі в дослідженні 11,5 % пацієнтів). Дані реакції у більшості випадків виникали між 3-м і 9-м місяцями лікування.

У межах кожної групи з певною частотою виникнення побічні ефекти зазначені відповідно до зменшення їх серйозності. Частота виникнення побічних ефектів класифікується наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); невідомо (частота не може бути визначена на основі наявних даних).

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), затьмарення зору, алергічний блефарит, алергічний блефарокон'юнктивіт, алергічний кон'юнктивіт, очні алергічні реакції та фолікулярний кон'юнктивіт.

Часто: місцеве подразнення (набряк і почервоніння повік, блефарит, набряк кон'юнктиви і наявність виділень, біль в очах і слезотеча), фоточутливість, ерозія і зміна кольору епітелію рогівки, сухість очей, знебарвлення кон'юнктиви, порушення зору, кон'юнктивіт.

Дуже рідко: запалення райдужної оболонки, звуження зіниць.

З боку серця

Нечасто: прискорене серцебиття/аритмія (у тому числі брадикардія і тахікардія).

З боку судин

Дуже рідко: 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 травної системи

Дуже часто: сухість слизової оболонки ротової порожнини.

Часто: шлунково-кишкові розлади.

Загальні розлади та стан місця введення

Дуже часто: втома.

Часто: астенія.

Зазначені нижче побічні реакції були ідентифіковані під час післяреєстраційного застосування бримонідину у клінічній практиці. Оскільки це були спонтанні повідомлення у популяції невідомого розміру, оцінити їх частоту неможливо.

Розлади з боку органів зору

Невідомо: іридоцикліт (увеїт передньої камери), свербіж повік.

Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин

Невідомо: шкірні реакції, включаючи еритему, набряк обличчя, свербіж, висипання та вазодилатацію.

Звітність щодо підозрюваних побічних реакцій

Звітність щодо підозрюваних побічних реакцій після реєстрації лікарського засобу є важливою. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу.

Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності

24 місяці.

Термін зберігання після першого розкриття флакона-крапельниці становить 28 діб.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 30 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 5 мл розчину у флаконі-крапельниці; по 1 флакону-крапельниці у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Лабораторію Едол - Продуктос Фармацеутікос, С.А.

Адреса

Пр. 25 де Абріль, № 6 - 6А, Лінда-а-Велья, 2795 - 225, Португалія.