

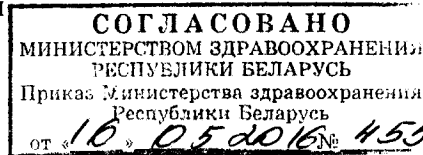
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

Бринамид

капли глазные (суспензия) 10 мг/мл



Торговое название Бринамид.

Международное непатентованное название Brinzolamide.

Лекарственная форма Капли глазные (суспензия) 10 мг/мл.

Описание Однородная суспензия от белого до почти белого цвета.

Состав на 1 мл суспензии

Активное вещество

Бринзоламида - 10 мг.

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, маннит, карбомер 974Р, динатрия эдетат, натрия хлорид, натрия гидроксид и/или хлористоводородная кислота для доведения рН, вода очищенная.

Фармакотерапевтическая группа. Противоглаукомные средства и миотики, ингибиторы карбоангидразы.

Код АТХ S01EC04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Карбоангидраза представляет собой фермент, который присутствует во многих тканях организма, включая ткани глаза. Карбоангидраза катализирует обратимую реакцию, включая гидратацию диоксида углерода и дегидратацию угольной кислоты. Ингибирование карбоангидразы цилиарного тела глаза приводит к снижению секреции внутриглазной жидкости преимущественно путем уменьшения образования ионов бикарбоната с последующим снижением уровня натрия и транспорта жидкости. Результатом является понижение внутриглазного давления (ВГД), являющегося основным фактором риска в патогенезе повреждения зрительного нерва и выпадения поля зрения при глаукоме. Бринзоламид, ингибитор карбоангидразы II, преобладающего изофермента в глазу, с IC₅₀ составляющей 3,2 нМ и K_i равной 0,13 нМ *in vitro* в отношении карбоангидразы II.

Клиническая эффективность и безопасность

Был изучен понижающий ВГД эффект бринзоламида в качестве сопутствующей терапии к аналогу простагландина - травопросту. После 4-недельной начальной терапии травопростом пациенты с ВГД ≥ 19 мм рт. ст. были случайным образом поделены на группы, получающие дополнительную терапию бринзоламидом или тимололом. Было отмечено дополнительное снижение среднесуточного ВГД на 3,2 - 3,4 мм рт. ст. в группе пациентов, получавших терапию бринзоламидом, и на 3,2 - 4,2 мм рт. ст. в группе пациентов, получавших терапию тимололом. Частота развития несерьезных побочных реакций со стороны органов зрения, в основном связанных с признаками местного раздражения, была выше в группах пациентов, получавших терапию бринзоламидом/травопростом. Степень тяжести побочных реакций была малой, и побочные реакции не оказывали влияния на общие показатели прекращения терапии при данных исследованиях.

Применение в педиатрии

Были проведены клинические испытания бринзоламида с участием 32 педиатрических пациентов в возрасте менее 6 лет, у которых была диагностирована глаукома или глазная гипертензия. Некоторые пациенты ранее не получали терапию лекарственными средствами, снижающими ВГД, в то время как другие уже принимали снижающие ВГД лекарственные средства. Пациентам, ранее принимавшим снижающие ВГД лекарственные средства, не требовалось прекращать прием лекарственного средства до начала монотерапии бринзоламидом. У 10 пациентов, ранее не получавших терапию лекарственными средствами, снижающими ВГД, эффективность бринзоламида была такой же, как и наблюдаемая

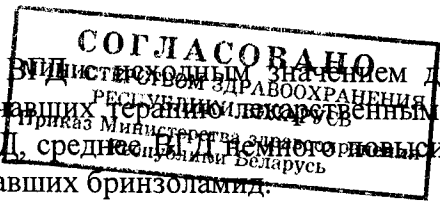
Верно

26.05.2016

[Signature]

И.А. Сереева

ранее у взрослых пациентов, со снижением среднего ВД к исходному значению до 5 мм рт. ст. Среди пациентов (22 пациента), ранее получавших терапию и лекарствами для местного применения, снижающими ВГД, среднее ВД не отличалось относительно исходного в группе пациентов, получавших бринзоламид.



Фармакокинетика

Всасывание

После местного применения бринзоламид попадает в системный кровоток.

Распределение

Благодаря высокому сродству с карбоангидразой II, бринзоламид быстро распределяется в эритроцитах и характеризуется продолжительным периодом полувыведения из крови (в среднем около 24 недель).

Метаболизм

В организме человека образуется метаболит N-дезэтилбринзоламид, который также связывается с карбоангидразой и накапливается в эритроцитах. Этот метаболит связывается в основном с карбоангидразой I в присутствии бринзоламида. В плазме концентрации бринзоламида и N-дезэтилбринзоламида низкие и, как правило, ниже пределов количественного определения (< 7,5 нг/мл).

Связывание с белками плазмы не экстенсивное (около 60 %).

Выведение

Бринзоламид выводится преимущественно с мочой (приблизительно 60 %). Около 20 % дозы выводится с мочой в виде метаболитов. В моче обнаруживаются в основном бринзоламид и N-дезэтилбринзоламид, а также небольшие количества (< 1 %) N-дезметоксипропила и O-дезметилированного метаболита.

При проведении фармакокинетических исследований здоровым добровольцам назначали пероральный прием капсул, содержащих 1 мг бринзоламида, два раза в день на протяжении 32 недель. Для оценки уровня системного угнетения карбоангидразы измерялась активность карбоангидразы в эритроцитах.

Насыщение бринзоламидом карбоангидразы II эритроцитов достигалось в течение 4 недель (концентрация в эритроцитах приблизительно 20 мкМ). N-дезэтилбринзоламид накапливался в эритроцитах до достижения стабильной концентрации от 6 до 30 мкМ в течение 20-28 недель. Угнетение общей активности карбоангидразы эритроцитов в равновесном состоянии составляло приблизительно 70 – 75 %.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пациентам с умеренно выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) назначали пероральный прием 1 мг бринзоламида 2 раза в день на протяжении 54 недель. Концентрации бринзоламида в эритроцитах к 4 неделе терапии составляли от 20 до 40 мкМ. В равновесном состоянии концентрации бринзоламида и его метаболита в эритроцитах находились в пределах 22,0 – 46,1 и 17,1 – 88,6 мкМ соответственно. Концентрации N-дезэтилбринзоламида в эритроцитах повышались и общая активность карбоангидразы в эритроцитах снижалась с уменьшением клиренса креатинина, однако концентрация бринзоламида в эритроцитах и активность карбоангидразы II оставались неизменными. У пациентов со значительно выраженной почечной недостаточностью степень угнетения общей активности карбоангидразы была выше, хотя она не превышала 90 % в равновесном состоянии.

При исследовании местного применения в офтальмологии концентрация бринзоламида в эритроцитах в равновесном состоянии была такой же, как и концентрация, установленная при пероральном применении, однако концентрация N-дезэтилбринзоламида была ниже. Активность карбоангидразы составляла приблизительно 40 – 70 % от исходного уровня.

Показания к применению

Снижение повышенного внутриглазного давления при внутриглазной гипертензии, открытоугольной глаукоме, в виде монотерапии у взрослых пациентов, не чувствительных к бета-блокаторам, или взрослым пациентам, которым противопоказано применение бета-блокаторов, либо в качестве сопутствующей терапии к бета-блокаторам или аналогам простагландина.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому из компонентов;
- Бринамид;
- выявленная повышенная чувствительность к сульфонидам;
- тяжелая почечная недостаточность;
- гиперхлоремический ацидоз.

Меры предосторожности

Системное действие

Бринамид является сульфонидамидным ингибитором карбоангидразы и, несмотря на местное применение, абсорбируется системно. При местном применении могут наблюдаться нежелательные побочные реакции, характерные для сульфонидамидов. При возникновении серьезных нежелательных побочных реакций или при повышенной чувствительности следует прекратить прием лекарственного средства Бринамид.

При пероральном применении ингибиторов карбоангидразы сообщалось о случаях нарушения кислотно-щелочного баланса. Пациентам с риском развития почечной недостаточности следует с осторожностью принимать лекарственное средство Бринамид, так как возможен риск метаболического ацидоза.

Действие бринзоламида у недоношенных новорожденных детей (со сроком менее 36 недель) или у детей в возрасте менее 1 недели не изучалось. Пациентам со значительным недоразвитием или нарушением функции почечных канальцев следует принимать бринзоламид только после тщательной оценки соотношения риск-польза по причине опасности возникновения метаболического ацидоза.

Ингибиторы карбоангидразы для перорального применения могут влиять на способность заниматься деятельностью, требующей повышенного внимания и/или координации движений. Поскольку капли глазные Бринамид абсорбируются системно, такое действие может появиться и при местном применении.

Сопутствующая терапия

При применении бринзоламида пациентами, получающими терапию ингибиторами карбоангидразы перорально и бринзоламид, существует вероятность аддитивного эффекта ингибирования карбоангидразы. Сопутствующее применение Бринамида и ингибиторов карбоангидразы перорально не рекомендуется, поскольку не изучалось.

В первую очередь действие бринзоламида изучалось при одновременном применении тимолола в качестве дополнительной терапии при лечении глаукомы. Кроме того, изучался эффект бринзоламида по снижению повышенного внутриглазного давления при сопутствующей терапии к аналогу простагландина - травопросту. Данные по длительному применению бринзоламида в качестве дополнительной терапии к травопросту отсутствуют.

Имеются ограниченные данные о применении бринзоламида в лечении пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой или пигментной глаукомой. При лечении таких пациентов следует проявлять осторожность, рекомендуется постоянно следить за уровнем внутриглазного давления. Действие бринзоламида не изучалось у пациентов с узкоугольной глаукомой. Применение бринзоламида у таких пациентов не рекомендуется.

Возможное действие бринзоламида на функцию эндотелия роговицы у пациентов с нарушениями функции роговицы (в частности, у пациентов с низким количеством клеток эндотелия) не изучалось. Применение бринзоламида пациентами, носящими контактные линзы, не изучалось. Рекомендуется тщательный мониторинг таких пациентов, поскольку ингибиторы карбоангидразы могут влиять на гидратацию роговицы, а использование контактных линз может увеличить риск воздействия на роговицу. Рекомендуется тщательное наблюдение пациентов с нарушениями функции роговицы, например, пациентов с сахарным диабетом или дистрофией роговицы.

Имеются данные, что бензалкония хлорид, используемый в качестве консерванта в офтальмологической продукции, вызывает точечную кератопатию и/или токсичную язвенную кератопатию. Поскольку лекарственное средство Бринамид содержит бензалкония хлорид, при частом или длительном лечении следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов с сухостью глаз или повреждением роговицы.



СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Министерства здравоохранения
и Общественного здоровья

Применение Бринамида пациентами, носящими контактные линзы, содержит бензалкония хлорид, который может вызвать раздражение глаз и обесцветить мягкие контактные линзы. Следует избегать контакта лекарственного средства с контактными линзами. Пациенты должны быть предупреждены о том, что следует снимать контактные линзы перед использованием глазных капель Бринамид и надевать не ранее, чем через 15 минут.

Возможные обратные эффекты после прекращения приема бринзоламида не изучались. Предполагаемая продолжительность эффекта снижения повышенного внутриглазного давления составляет 5-7 дней.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность лекарственного средства Бринамид у младенцев, детей и подростков в возрасте от 0 до 17 лет не установлены, поэтому не рекомендуется использовать лекарственное средство при лечении данной возрастной группы пациентов.

Применение при беременности и кормлении грудью

Данные о применении бринзоламида в офтальмологии беременными женщинами либо отсутствуют, либо ограничены. Исследования на животных показали присутствие токсичного влияния на репродуктивную функцию при системном назначении. Прием Бринамида не рекомендован во время беременности, а также женщинам репродуктивного возраста, которые не пользуются средствами контрацепции.

Неизвестно, проникает ли бринзоламид или его метаболиты в грудное молоко при местном применении лекарственного средства в офтальмологии. Во время исследований на животных было обнаружено, что незначительные количества бринзоламида проникают в грудное молоко при пероральном применении.

Риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен. При принятии решения о прекращении грудного кормления или о прекращении/отказе от применения лекарственного средства Бринамид следует оценить соотношение пользы грудного кормления для ребенка и пользы от терапии для женщины.

Исследования на животных не показали воздействия на фертильность. Исследования воздействия на фертильность человека местного применения бринзоламида в офтальмологии не проводились.

Влияние на способность управлять автомобилем, работать с механизмами

Временная затуманенность зрения или другие нарушения зрения могут повлиять на способность управлять автомобилем, работать с механизмами. Если после применения глазных капель зрение затуманено, следует подождать, пока зрение восстановится, прежде чем управлять автомобилем или работать с механизмами.

При пероральном приеме ингибиторов карбоангидразы может быть снижена способность пациентов выполнять задачи, требующие умственной активности и/или физической координации.

Способ применения и дозировка

Дозировка

При применении в качестве монотерапии или сопутствующей терапии закапывают одну каплю лекарственного средства Бринамид в конъюнктивальный мешок пораженного глаза дважды в день. Некоторым пациентам для лучшей ответной реакции на лечение назначают закапывать лекарственное средство по одной капле трижды в день.

Корректировка дозы *пожилым пациентам* не требуется.

Изучение применения бринзоламида у *пациентов с печеночной недостаточностью* не проводилось и поэтому не рекомендовано.

Применение бринзоламида у *пациентов с тяжелой почечной недостаточностью* (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или у *пациентов с гиперхлоремическим ацидозом* не изучалось. Поскольку бринзоламид и его основной метаболит выводятся почками, применение лекарственного средства такими пациентами противопоказано.

Способ применения

Для местного применения в офтальмологии.



СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
наименование лекарственного средства на Бринамид
Республики Беларусь

При замене какого-либо противоглаукомного лекарственного средства на Бринамид следует прекратить прием лекарственного средства и начать прием Бринамида со следующего дня.

Перед применением флакон с лекарственным средством следует хорошо встряхнуть. После снятия крышечки удаляют защитное кольцо, контролирующее первое вскрытие.

При использовании контактных линз перед применением глазных капель контактные линзы следует снимать и надевать не ранее, чем через 15 минут после применения Бринамида.

Для предотвращения загрязнения наконечника-капельницы и суспензии следует проявлять осторожность и не касаться капельницей век, прилегающих зон и других поверхностей.

После закапывания рекомендуется слегка прижать внутренний угол глаза для перекрытия носослезного протока или немного прикрыть веки. Такие действия могут снизить системную абсорбцию офтальмологического лекарственного средства для местного применения и, в результате, снизить системные побочные реакции.

Флакон следует хранить плотно закрытым.

Если используется более одного лекарственного средства для офтальмологического применения, то они должны применяться отдельно, с интервалом между закапываниями не менее 5 минут. Глазные мази необходимо наносить последними.

Если доза лекарственного средства была пропущена, следует возобновить прием со следующей дозы по расписанию. Доза не должна превышать 1 капли в конъюнктивальный мешок глаза 3 раза в сутки.

Побочное действие

В клинических испытаниях при участии 2732 пациентов, получавших бринзоламид в качестве монотерапии или в комбинации с тимолол малеатом 5 мг/мл, наиболее часто сообщалось о следующих побочных реакциях: дисгевзия (6,0 %) (горький или необычный привкус во рту после закапывания), временная нечеткость зрения (5,4 %) после закапывания продолжительностью от нескольких секунд до нескольких минут.

Частые побочные реакции (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$):

Со стороны органов зрения: нарушения зрения, раздражение глаз, боль в глазах, ощущение инородного тела в глазах, глазная гиперемия.

Со стороны пищеварительной системы: дисгевзия (горький или необычный привкус во рту после закапывания).

Нечастые побочные реакции (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$):

Инфекционные и паразитарные заболевания: назофарингит, фарингит, синусит.

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: снижение числа красных кровяных клеток, гиперхлоремия.

Со стороны нервной системы: двигательные расстройства, амнезия, головокружение, парестезии, головная боль, апатия, депрессия, подавленное настроение, снижение либидо, ночные кошмары, нервозность.

Со стороны органов зрения: эрозия роговицы, кератит, точечный кератит, кератопатия, глазные депозиты, окрашивание роговицы, дефект эпителия роговицы, нарушения эпителия роговицы, блефарит, глазной зуд, конъюнктивит, отек глаз, мейбомит, блики, фотофобия, аллергический конъюнктивит, птеригиум, пигментация склеры, астенопия, дискомфорт в глазах, нарушения ощущения в глазу, сухой кератоконъюнктивит, субконъюнктивальная киста, гиперемия конъюнктивы, зуд век, выделения из глаз, шелушения кожи края век, слезотечение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечно-дыхательная недостаточность, брадикардия, сердцебиение.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка, носовое кровотечение, боль в области ротоглотки, фаринголарингеальная боль, раздражение горла, раздражение верхних дыхательных путей, кашель, ринорея, чихание.

Со стороны пищеварительной системы: эзофагит, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, боли в верхней части живота, дискомфорт в желудке, метеоризм, учащенный стул, желу-

дочно-кишечные расстройства, гипестезия или парестезия ротовой полости, сухость во рту.

Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, макулопапулезная сыпь, стянутость кожи.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: боль в пояснице, мышечные спазмы, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: боль в области почек.

Со стороны репродуктивной системы: эректильная дисфункция.

Общие и местные реакции: боль, дискомфорт в области грудной клетки, астения, ощущение недомогания.

Травмы, отравления и осложнения при назначении: ощущение инородного тела в глазу.

Редкие побочные реакции (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$):

Со стороны нервной системы: нарушение памяти, сонливость, бессонница.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: звон в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: стенокардия, нерегулярный сердечный ритм.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: бронхиальная гиперреактивность, заложенность верхних дыхательных путей, заложенность пазух носа, заложенность носа, кашель, сухость в носу.

Со стороны кожи и подкожных тканей: крапивница, алопеция, генерализованный зуд.

Общие и местные реакции: боль в области грудной клетки, ощущение тревоги, астения, раздражительность.

Неизвестные побочные реакции (невозможно оценить по имеющимся данным):

Инфекции и инвазии: ринит.

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность.

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита.

Со стороны нервной системы: тремор, гипестезия, агевзия.

Со стороны органов зрения: нарушения роговицы, нарушения зрения, глазная аллергия, мадароз, нарушения со стороны век, эритема век.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия, тахикардия, артериальная гипертензия, повышение артериального давления, снижение артериального давления, повышение частоты сердечных сокращений.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: астма.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: отклонения функциональных проб печени от нормы.

Со стороны кожи и подкожных тканей: дерматит, эритема.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: артралгия, боль в конечности.

Со стороны мочевыделительной системы: поллакиурия.

Общие и местные реакции: периферический отек, недомогание.

Описание некоторых побочных реакций

Дисгевзия (горький или необычный вкус во рту после закапывания) наиболее частый системный побочный эффект, связанный с приемом бринзоламида, по данным клинических исследований. Вероятнее всего это связано с попаданием глазных капель в носоглотку через носослезный проток. Чтобы снизить вероятность возникновения данной побочной реакции, после закапывания рекомендуется слегка прижать внутренний угол глаза для перекрытия носослезного протока или немного прикрыть веки.

Бринамид является сульфонамидным ингибитором карбоангидразы и абсорбируется системно. С применением ингибиторов карбоангидразы обычно связано появление нежелательных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы, кровеносной системы, почек и явлений, связанных с метаболизмом. При местном применении могут возникнуть нежелательные явления такого же типа, как и при пероральном применении ингибиторов карбоангидразы.

При применении бринзоламида в качестве сопутствующей терапии к травопросту не было зарегистрировано никаких неожиданных побочных реакций. Нежелательные явления, за-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

регистированные при комбинированной терапии, также наблюдаются при применении каждого из лекарственных средств в режиме монотерапии.

Дети

Во время небольших краткосрочных клинических испытаний у 12,5 % педиатрических пациентов наблюдались побочные реакции, большая часть из которых были местные не-серьезные офтальмологические реакции, такие как гиперемия конъюнктивы, раздражение глаз, выделения из глаз, усиление слезотечения.

Передозировка

О симптомах передозировки лекарственного средства не сообщалось.

Лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим. Могут возникнуть нарушения электролитного баланса, развитие ацидоза, нежелательные явления со стороны нервной системы. Уровни электролитов (в частности калия) в сыворотке крови и рН крови должны быть под наблюдением.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Специальные исследования взаимодействия бринзоламида с другими лекарственными средствами не проводились. В ходе клинических испытаний бринзоламид применялся в комбинации с аналогами простагландина и офтальмологическими лекарственными средствами на основе тимолола. Случаев нежелательного взаимодействия зарегистрировано не было. Анализ взаимодействия бринзоламида с миотиками или агонистами адренергических рецепторов при комбинированной терапии глаукомы не проводился.

Бринзоламид является ингибитором карбоангидразы и при местном применении абсорбируется системно. При пероральном применении ингибиторов карбоангидраз были зарегистрированы случаи нарушений кислотно-щелочного баланса. Следует учитывать вероятность такого взаимодействия при применении лекарственного средства Бринамид.

Изоферменты цитохрома P-450, ответственные за метаболизм бринзоламида, включают CYP2A6, CYP2C8 и CYP2C9. Можно ожидать, что ингибиторы CYP3A4, такие как кетоназол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и тролеандомицин, будут угнетать метаболизм бринзоламида, связанный с изоферментом CYP3A4. Следует соблюдать осторожность при сопутствующем применении ингибиторов CYP3A4. Однако накопление бринзоламида маловероятно, поскольку он выводится преимущественно через почки. Бринзоламид не является ингибитором изоферментов цитохрома P-450.

Условия хранения и срок годности

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. После вскрытия флакона суспензию использовать в течение 28 дней.

Условия отпуска

Лекарственное средство отпускается по рецепту врача.

Упаковка

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной.

Фирма-производитель

Лузомедикамента Сосьедаде Текника Фармасьютика, С.А., Португалия

Упаковано:

ООО «ТрайплФарм», ул. Минская, д. 2Б, 223141, г. Логойск, Минская обл., Республика Беларусь, тел./факс: (+375) 1774 43 181, e-mail: triplepharm@gmail.com.

