

**УТВЕРЖДЕНО**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**14.12.2015 № 853**  
**Регистрационное удостоверение**  
**№ UA/14749/01/01**

**ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**02.07.2020 № 1500**

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**

**БРИЗАЛЬ**  
**(BRIZAL)**

**Состав:**

*действующее вещество:* бринзоламид;

1 мл препарата содержит бринзоламида в пересчете на 100 % сухое вещество 10 мг;

*вспомогательные вещества:* тилоксапол, карбомер (карбопол 974Р), динатрия эдетат, бензалкония хлорид, маннит (Е 421), натрия хлорид, 1 М раствор натрия гидроксида или 1 М раствор кислоты хлористоводородной, вода для инъекций.

**Лекарственная форма.** Капли глазные, суспензия.

*Основные физико-химические свойства:* белая или почти белая однородная суспензия.

**Фармакотерапевтическая группа.** Средства, применяемые в офтальмологии. Противоглаукомные препараты и миотические средства. Ингибиторы карбоангидразы. Код АТХ S01E C04.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Карбоангидраза (КА) – это фермент, выявленный во многих тканях организма человека, в том числе и в тканях глаза. Карбоангидраза катализирует обратимую реакцию гидратации диоксида углерода и дегидратации угольной кислоты.

Угнетение карбоангидразы в цилиарном теле глаза снижает секрецию внутриглазной жидкости, главным образом замедляя образование ионов бикарбоната с последующим уменьшением транспортировки натрия и жидкости. В результате происходит снижение внутриглазного давления (ВГД), которое является главным фактором риска в патогенезе поражения зрительного нерва и потери поля зрения вследствие глаукомы. Бринзоламид – ингибитор карбоангидразы II (КА-II), доминирующего изофермента глаза, имеет показатели *in vitro* IC<sub>50</sub> = 3,2 нМ и K<sub>i</sub> = 0,13 нМ относительно КА-II.

По результатам традиционных доклинических исследований по безопасности, токсичности при многократном применении, генотоксичности и канцерогенному действию, особого риска для человека при применении бринзоламида не выявлено.

*Фармакокинетика.*

После местного применения в глаз бринзоламид абсорбируется в системный кровоток. За счет

своего высокого сродства с КА-II, бринзоламид активно проникает в красные кровяные тельца (эритроциты) и демонстрирует длительный период полураспада в крови (в среднем приблизительно 24 недели). В клинической практике отмечено образование метаболита N-дезэтилбринзоламида, который тоже связывается с КА и накапливается в эритроцитах. Этот метаболит связывается главным образом с КА-I в присутствии бринзоламида. В плазме крови концентрации как бринзоламида, так и N-дезэтилбринзоламида низкие, как правило, ниже границы количественного определения (< 7,5 нг/мл).

Связывание с протеинами плазмы крови неполное (приблизительно 60 %). Бринзоламид выводится преимущественно почками (приблизительно 60 %). Почти 20 % дозы выявлено в моче в виде метаболита. Бринзоламид и N-дезэтилбринзоламид являются доминирующими компонентами, которые выводятся с мочой вместе со следовыми количествами (< 1%) метаболитов N-дезметоксипропила и O-дезметила.

В ходе фармакокинетических исследований здоровые добровольцы получали бринзоламид перорально по 1 мг в капсулах 2 раза в сутки в течение 32 недель. Для оценки уровня системного угнетения КА измерялась активность КА в эритроцитах.

Насыщение бринзоламидом КА-II эритроцитов было достигнуто в течение 4 недель (концентрация составляла приблизительно 20 мкМ). N-дезэтилбринзоламид накапливался в эритроцитах до достижения стабильной концентрации, находящейся в пределах 6-30 мкМ, в течение 20-28 недель. Угнетение общей активности КА-II эритроцитов в стабильных условиях составляло приблизительно 70-75 %.

Пациентам с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) перорально вводили по 1 мг бринзоламида 2 раза в сутки в течение 54 недель. Концентрация бринзоламида в эритроцитах через 4 недели находилась в пределах от 20 до 40 мкМ. В стабильных условиях концентрация бринзоламида и его метаболита в эритроцитах находилась в пределах от 22 до 46,1 и от 17,1 до 88,6 мкМ соответственно.

При уменьшении клиренса креатинина концентрации N-дезэтилбринзоламида в эритроцитах росли, а общая активность КА в эритроцитах уменьшалась, но концентрации бринзоламида в эритроцитах и активность КА-II оставались неизменными. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени угнетение общей активности КА было большим, хотя оно составляло меньше 90 % в стабильных условиях.

В исследованиях при местном применении в глаз концентрации бринзоламида в эритроцитах при стабильных условиях были такими же, как концентрации, установленные при пероральном приеме, а концентрации N-дезэтилбринзоламида были ниже. Активность карбоангидразы составляла приблизительно 40-70 % от ее исходного уровня.

## **Клинические характеристики.**

### ***Показания.***

Бризаль предназначен для снижения повышенного внутриглазного давления при:

- глазной гипертензии,
- открытоугольной глаукоме,

в качестве монотерапии у взрослых пациентов, нечувствительных к бета-блокаторам, у взрослых пациентов, которым бета-блокаторы противопоказаны, либо как дополнительная терапия при применении бета-блокаторов или аналогов простагландинов.

### ***Противопоказания.***

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо другому компоненту препарата.
- Известная повышенная чувствительность к сульфонидамам (см. также раздел «Особенности применения»).
- Почечная недостаточность тяжелой степени.
- Гиперхлоремический ацидоз.

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Специальные исследования взаимодействия бринзоламида с другими лекарственными средствами не проводили. В ходе клинических исследований бринзоламид применяли в комбинации с аналогами простагландинов и тимололом в виде глазных капель, доказательств неблагоприятного взаимодействия не выявлено. При комбинированной терапии глаукомы взаимодействие между бринзоламидом и миотиками, или агонистами адренергических рецепторов не оценивалось.

Бринзоламид является ингибитором карбоангидразы, и хотя препарат применяли местно, он абсорбируется системно. Сообщалось о нарушении кислотно-щелочного баланса при пероральном применении ингибиторов карбоангидразы. Следует учитывать такое проявление взаимодействия у пациентов, которые применяют Бризаль.

Изоферментами цитохрома P450, отвечающими за метаболизм бринзоламида, являются CYP3A4 (главный), CYP2A6, CYP2C8 и CYP2C9. Ожидается, что ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и тролеандомицин, будут угнетать метаболизм бринзоламида ферментом CYP3A4. Следует быть осторожными при сопутствующем применении ингибиторов CYP3A4. Поскольку бринзоламид главным образом выводится почками, его накопление маловероятно. Бринзоламид не является ингибитором изоферментов цитохрома P450.

### ***Особенности применения.***

#### **Системное действие**

Бризаль является ингибитором карбоангидразы сульфонамидной группы и, хотя его применяли местно, он абсорбируется системно. Такие же типы побочных реакций, характерные для сульфонамидов, могут возникнуть при местном применении. Если возникают признаки серьезных побочных реакций или повышенной чувствительности, следует прекратить применение препарата.

Сообщалось о нарушении кислотно-щелочного баланса при пероральном применении ингибиторов карбоангидразы. Применение бринзоламида недоношенным новорожденным (менее 36 недель беременности) или новорожденным в возрасте до 1 недели не изучали. Пациентам со значительной степенью недоразвития почечных канальцев или их аномалиями можно применять бринзоламид только после должной оценки соотношения между риском и пользой, поскольку существует возможный риск возникновения метаболического ацидоза.

Пероральные ингибиторы карбоангидразы могут ухудшить способность выполнять задания, требующие умственной сосредоточенности и/или физической координации у пациентов пожилого возраста. Бризаль абсорбируется системно, поэтому такие эффекты могут возникнуть и при местном применении.

#### **Одновременное применение**

У пациентов, принимающих ингибиторы карбоангидразы перорально и Бризаль, существует вероятность усиления известных системных побочных реакций ингибиторов карбоангидразы. Одновременное применение Бризаля и ингибиторов карбоангидразы для перорального применения не исследовалось, поэтому не рекомендуется (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Бринзоламид главным образом оценивался при одновременном применении с тимололом при комбинированном лечении глаукомы. Кроме того, был изучен эффект снижения внутриглазного давления (ВГД) при применении бринзоламида с аналогом простагландина травопростом при комбинированной терапии. Долгосрочные исследования применения бринзоламида с травопростом в качестве комбинированной терапии отсутствуют.

Существует ограниченный опыт применения бринзоламида для лечения пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой и пигментной глаукомой. Рекомендуется с осторожностью лечить таких пациентов и тщательно контролировать внутриглазное давление. Исследование применения бринзоламида пациентам с закрытоугольной глаукомой не проводили, поэтому

применение препарата таким пациентам не рекомендовано.

Не проводили исследование возможного влияния бринзоламида на функцию эндотелия роговицы у пациентов с поврежденной роговицей (в частности у пациентов с низким количеством эндотелиальных клеток). Непосредственное изучение действия препарата у пациентов, которые носят контактные линзы, не проводили, поэтому при применении бринзоламида за такими пациентами рекомендуется тщательное наблюдение, поскольку ингибиторы карбоангидразы могут влиять на гидратацию роговицы, и применение при этом контактных линз может повысить риск повреждения роговицы. При других повреждениях роговицы, например, у пациентов, больных сахарным диабетом, также рекомендуется тщательное наблюдение.

Бензалкония хлорид, который обычно используется как консервант в офтальмологических препаратах, может вызывать точечную кератопатию и/или токсическую язвенную кератопатию. Поскольку Бризаль содержит бензалкония хлорид, нужен тщательный контроль при частом или длительном лечении препаратом больных с сухостью глаз или больных с повреждениями роговицы.

Применение бринзоламида пациентам, которые носят контактные линзы, не изучалось. Бризаль содержит бензалкония хлорид, который может вызвать раздражение глаза и, как известно, обесцвечивать мягкие контактные линзы. Следует избегать контакта с мягкими контактными линзами. Следует предупредить пациентов о том, что необходимо снимать контактные линзы перед применением глазных капель Бризаль и подождать 15 мин после закапывания, прежде чем снова надеть контактные линзы.

После прекращения лечения препаратом Бризаль ожидается, что снижение внутриглазного давления будет продолжаться в течение 5-7 дней и потенциально может возникать эффект отмены.

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

#### Беременность

Данные о применении бринзоламида беременным женщинам отсутствуют или их количество ограничено. Исследования на животных продемонстрировали наличие токсического влияния на репродуктивную функцию. Бризаль не следует назначать в период беременности и женщинам репродуктивного возраста, которые не применяют контрацептивные средства.

#### Кормление грудью

В период кормления грудью не следует применять Бризаль, потому что препарат может проникать в грудное молоко.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Временное затуманивание зрения или другие расстройства зрения либо побочные реакции со стороны нервной системы (сонливость, головокружение, нарушение координации движений) могут негативно повлиять на способность управлять автомобилем или работать с другими механизмами (см. также раздел «Побочные реакции»). Если затуманивание зрения возникает во время закапывания, пациент должен подождать, пока зрение не восстановится.

#### **Способ применения и дозы.**

При применении Бризалья в качестве монотерапии или дополнительной терапии доза составляет 1 каплю в конъюнктивальный мешок пораженного глаза (глаз) 2 раза в сутки. У некоторых пациентов возможно достижение лучших результатов при закапывании 1 капли 3 раза в сутки.

В случае замены другого офтальмологического противоглаукомного средства на Бризаль следует прекратить применение другого средства и начать применять Бризаль со следующего дня.

Если применять более одного офтальмологического средства местно, интервал между их применением должен составлять не менее 5 минут.

Если доза была пропущена, лечение необходимо продолжить, применяя следующую дозу согласно схеме лечения. Доза не должна превышать 1 капли в пораженный глаз (глаза) 3 раза в сутки.

#### Способ применения

Для офтальмологического применения.

Рекомендуется прижать в области носослезного отверстия или осторожно закрыть веки после закапывания. Это снижает системную абсорбцию лекарственных средств, введенных в глаз, что уменьшает вероятность системных побочных эффектов.

Следует хорошо взболтать флакон перед применением препарата. Для предупреждения загрязнения края капельницы и содержимого флакона необходимо придерживаться осторожности и не касаться век, прилегающих и других поверхностей краем флакона-капельницы. Следует держать флакон плотно закрытым во время его хранения.

#### Применение людям пожилого возраста

Нет необходимости в коррекции дозы пациентам пожилого возраста.

#### Применение при нарушениях функции печени и почек

Применение бринзоламида для лечения пациентов с печеночной недостаточностью не изучали, поэтому препарат не рекомендуется для лечения таких пациентов.

Не проводились исследования применения бринзоламида пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин) или пациентов с гиперхлоремическим ацидозом. Поскольку бринзоламид и его основной метаболит выводятся преимущественно почками, Бризал противопоказан для лечения таких пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Дети.*

Эффективность и безопасность лечения Бризалем пациентов до 18 лет не установлены, применение препарата для лечения таких пациентов не рекомендуется. Опыт применения детям ограничен.

#### ***Передозировка.***

Про случаи передозировки не сообщалось.

Лечение при передозировке должно быть симптоматическим и поддерживающим. Могут возникнуть электролитный дисбаланс, ацидозное состояние, а также возможно влияние на нервную систему. Необходимо контролировать уровни электролитов в сыворотке (особенно калия) и pH крови.

#### ***Побочные реакции.***

*Нарушения со стороны сердечной системы:* кардио-респираторный дистресс, стенокардия, брадикардия, аритмия, тахикардия, артериальная гипертензия, снижение артериального давления.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* уменьшение количества эритроцитов, повышение уровня хлоридов в крови.

*Нарушения со стороны нервной системы:* дисгевзия (горький или необычный вкус), головная боль, сонливость, нарушение координации движения, амнезия, ухудшение памяти, головокружение, парестезия, тремор, гипестезия, агевзия.

*Офтальмологические нарушения:* блефарит, затуманивание зрения, раздражение глаз, боль в глазу, сухость глаз, выделения из глаз, зуд в глазах, ощущение инородного тела в глазу, гиперемия глаз, эрозия роговицы, кератит, точечный кератит, кератопатия, преципитаты в глазу, окрашивание роговицы, дефект эпителия роговицы, повышение внутриглазного давления, увеличение экскавации диска зрительного нерва, отек роговицы, конъюнктивит, отек глаза, мейбомит, диплопия, повышенная чувствительность к яркому свету, светобоязнь, фотопсия, снижение остроты зрения, аллергический конъюнктивит, птериgium, пигментация склеры, астенопия, дискомфорт в глазах, аномальная чувствительность глаз, сухой

кератоконъюнктивит, гипестезия глаза, субконъюнктивальная киста, гиперемия конъюнктивы, зуд век, образование чешуек по краям век, повышенное слезотечение, нарушение эпителия роговицы, нарушения со стороны роговицы, нарушения зрения, аллергические проявления со стороны глаз, мадароз, нарушения со стороны век, эритема век.

*Нарушения со стороны органов слуха:* шум в ушах, вертиго.

*Нарушения со стороны системы дыхания, торакальные и медиастинальные нарушения:* одышка, гиперактивность бронхов, кашель, носовое кровотечение, боль в глотке и гортани, раздражение горла, заложенность носа, застой в верхних дыхательных путях, избыточная секреция носоглоточной слизи, насморк, чихание, сухость в носу, бронхиальная астма.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* сухость во рту, эзофагит, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, боль в верхней части живота, абдоминальный дискомфорт, дискомфорт в желудке, метеоризм, усиление перистальтики кишечника, расстройства желудочно-кишечного тракта, гипестезия или парестезия ротовой полости.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* боль в области почек, полакиурия.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* крапивница, сыпь, макуло-папулезная сыпь, генерализованный зуд, алопеция, уплотнение кожи, дерматит, эритема.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительных тканей:* боль в спине, спазмы мышц, миалгия, артралгия, боль в конечностях.

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* назофарингит, фарингит, синусит, ринит.

*Травмы, отравления и процедурные осложнения:* ощущение инородного тела в глазу.

*Нарушения общего характера:* боль, дискомфорт в груди, астения, ощущение усталости, дискомфорт, ощущение тревоги, раздражительность, боль в груди, периферический отек, недомогание, остатки лекарственного препарата.

*Нарушения репродуктивной функции и функции молочных желез:* нарушения эрекции.

*Психические расстройства:* апатия, депрессия, угнетение настроения, уменьшение либидо, ночные кошмары, бессоница, нервозность.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* повышенная чувствительность.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* отклонения от нормы показателей печеночных проб.

Во время кратковременных клинических исследований бринзоламида приблизительно у 12,5 % детей наблюдались побочные эффекты, связанные с применением этого лекарственного средства, большая часть из которых были несерьезными местными офтальмологическими эффектами, такими как гиперемия конъюнктивы, раздражение глаз, выделения из глаз, повышенное слезотечение.

Дизгевзия (горький или необычный привкус во рту после инстиляции) была системной побочной реакцией, связанной с применением глазных капель бринзоламида, о которой часто сообщалось в клинических исследованиях. Она, вероятно, была вызвана проникновением глазных капель в носоглотку через носослезный канал. Носослезная окклюзия или плотное закрытие век после инстиляции может уменьшить вероятность этого эффекта.

Бринзоламид является ингибитором карбоангидразы сульфонамидной группы, который абсорбируется системно.

Желудочно-кишечные, нервные, гематологические, почечные и метаболические побочные эффекты, как правило, возникают при применении системных ингибиторов карбоангидразы. Такие же типы побочных эффектов, которые свойственны пероральным ингибиторам карбоангидразы, могут возникнуть и при их местном применении.

Непредвиденных побочных эффектов при проведении комбинированной терапии с применением глазных капель бринзоламида одновременно с травопростом не наблюдалось. Побочные эффекты, которые наблюдались при комбинированном лечении, наблюдались и при применении каждого препарата отдельно.

**Срок годности.** 2 года.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности после вскрытия флакона – 28 суток.

**Условия хранения.**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.**

По 5 мл во флаконе. По 1 флакону в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.**

АО «Фармак».

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.**

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

**Дата последнего пересмотра.** 02.07.2020.