

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
14.12.2015 № 853
Реєстраційне посвідчення
№ UA/14749/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
02.07.2020 № 1500

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

БРИЗАЛЬ®
(BRIZAL)

Склад:

діюча речовина: бринзоламід;

1 мл препарату містить бринзоламід у перерахуванні на 100 % суху речовину 10 мг;

допоміжні речовини: тилоксапол, карбомер (карбопол 974P), динатрію едетат, бензалконію хлорид, маніт (Е 421), натрію хлорид, 1 М розчин натрію гідроксиду або 1 М розчин кислоти хлористоводневої, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні, суспензія.

Основні фізико-хімічні властивості: біла або майже біла однорідна суспензія.

Фармакотерапевтична група. Засоби, які застосовуються в офтальмології. Протиглаукомні препарати та міотичні засоби. Інгібітори карбоангідази. Код АТХ S01E C04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Карбоангідаза (КА) – це фермент, виявлений у багатьох тканинах організму людини, у тому числі і в тканинах ока. Карбоангідаза каталізує оборотну реакцію гідратації діоксиду вуглецю та дегідратації вугільної кислоти.

Пригнічення карбоангідази у циліарному тілі ока знижує секрецію внутрішньоочної рідини, головним чином уповільнюючи утворення іонів бікарбонату з наступним зменшенням транспортування натрію та рідини. У результаті відбувається зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ), який є головним фактором ризику у патогенезі ураження зорового нерва та втрати поля зору внаслідок глаукоми. Бринзоламід – інгібітор карбоангідази II (КА-II), домінуючого ізоферменту ока, має показники *in vitro* IC₅₀ = 3,2 нМ та K_i = 0,13 нМ відносно КА-II.

За результатами традиційних доклінічних досліджень з безпеки, токсичності при багаторазовому застосуванні, генотоксичності та канцерогенної дії, особливого ризику для людини при застосуванні бринзоламід не виявлено.

Фармакокінетика.

Після місцевого застосування в око бринзоламід абсорбується у системний кровотік. За рахунок своєї високої спорідненості до КА-II, бринзоламід активно проникає у червоні кров'яні тільця (еритроцити) і демонструє тривалий період напіврозпаду у крові (у середньому приблизно 24 тижні). У клінічній практиці відзначено утворення метаболіту N-дезетилбринзоламід, який теж зв'язується з КА і накопичується в еритроцитах. Цей

метаболіт зв'язується головним чином із КА-I у присутності бринзоламід. У плазмі крові концентрації як бринзоламід, так і N-дезетилбринзоламід низькі, як правило, нижчі за межі кількісного визначення (< 7,5 нг/мл).

Зв'язування з протеїнами плазми крові не є повним (приблизно 60 %). Бринзоламід виводиться переважно нирками (приблизно 60 %). Майже 20 % дози виявлено у сечі у вигляді метаболіту. Бринзоламід та N-дезетилбринзоламід є домінуючими компонентами, що виводяться з сечею разом зі слідовими кількостями (< 1%) метаболітів N-дезметоксипропілу та O-дезметилу.

У ході фармакокінетичних досліджень здорові добровольці отримували бринзоламід перорально по 1 мг в капсулах 2 рази на добу протягом 32 тижнів. Для оцінки рівня системного пригнічення КА вимірювали активність КА в еритроцитах.

Насичення бринзоламідом КА-II еритроцитів було досягнуто протягом 4 тижнів (концентрація становила приблизно 20 мкМ). N-дезетилбринзоламід накопичувався в еритроцитах до досягнення стабільної концентрації, що перебувала у межах 6-30 мкМ, протягом 20-28 тижнів. Пригнічення загальної активності КА-II еритроцитів у стабільних умовах становило приблизно 70-75 %.

Пацієнтам із помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) перорально вводили по 1 мг бринзоламід 2 рази на добу протягом 54 тижнів. Концентрація бринзоламід у еритроцитах через 4 тижні перебувала у межах від 20 до 40 мкМ. У стабільних умовах концентрація бринзоламід та його метаболіту в еритроцитах перебувала у межах від 22 до 46,1 та від 17,1 до 88,6 мкМ відповідно.

При зменшенні кліренсу креатиніну концентрації N-дезетилбринзоламід у еритроцитах зростали, а загальна активність КА в еритроцитах зменшувалась, але концентрації бринзоламід у еритроцитах та активність КА-II залишались незмінними. У пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня пригнічення загальної активності КА було більшим, хоча воно становило менше 90 % у стабільних умовах.

У дослідженнях при місцевому застосуванні в око концентрації бринзоламід у еритроцитах за стабільних умов були такими ж, як концентрації, встановлені при пероральному прийомі, але концентрації N-дезетилбринзоламід були нижчими. Активність карбоангідази становила приблизно 40-70 % від її вихідного рівня.

Клінічні характеристики.

Показання.

Бризаль[®] призначений для зниження підвищеного внутрішньоочного тиску при:

- очній гіпертензії,
- відкритокутової глаукомі,

у якості монотерапії у дорослих пацієнтів, нечутливих до бета-блокаторів, у дорослих пацієнтів, яким бета-блокатори протипоказані, або як додаткова терапія при застосуванні бета-блокаторів чи аналогів простагландинів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.
- Відома підвищена чутливість до сульфонамідів (див. також розділ «Особливості застосування»).
- Ниркова недостатність тяжкого ступеня.
- Гіперхлоремічний ацидоз.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Спеціальні дослідження взаємодії бринзоламід з іншими лікарськими засобами не проводили. У ході клінічних досліджень бринзоламід застосовували у комбінації з аналогами простагландинів та тимололом у вигляді очних крапель, доказів несприятливої взаємодії не виявлено. При комбінованій терапії глаукоми взаємодія між бринзоламідом та міотиками, або агоністами адренергічних рецепторів не оцінювалася.

Бринзоламід є інгібітором карбоангідрази, і хоча препарат застосовували місцево, він абсорбується системно. Повідомлялося про порушення кислотно-лужного балансу при пероральному застосуванні інгібіторів карбоангідрази. Слід враховувати такий прояв взаємодії у пацієнтів, які застосовують Бризаль®.

Ізоферментами цитохрому P450, що відповідають за метаболізм бринзоламиду, є CYP3A4 (головний), CYP2A6, CYP2C8 та CYP2C9. Очікується, що інгібітори CYP3A4, такі як кетоконазол, ітраконазол, клотримазол, ритонавір та тролеандоміцин, будуть пригнічувати метаболізм бринзоламиду ферментом CYP3A4. Слід бути обережними при супутньому застосуванні інгібіторів CYP3A4. Оскільки бринзоламід головним чином виводиться нирками, його накопичення є малоймовірним. Бринзоламід не є інгібітором ізоферментів цитохрому P450.

Особливості застосування.

Системна дія

Бризаль® є інгібітором карбоангідрази сульфонамідної групи і, хоча його застосовували місцево, він абсорбується системно. Такі ж типи побічних реакцій, характерні для сульфонамідів, можуть виникнути при місцевому застосуванні. Якщо виникають ознаки серйозних побічних реакцій або підвищеної чутливості, слід припинити застосування препарату.

Повідомлялося про порушення кислотно-лужного балансу при пероральному застосуванні інгібіторів карбоангідрази. Застосування бринзоламиду недоношеним новонародженим (менше 36 тижнів вагітності) або новонародженим віком до 1 тижня не вивчали. Пацієнтам зі значним ступенем недорозвиненості ниркових каналців або їх аномаліями можна застосувати бринзоламід тільки після належної оцінки співвідношення між ризиком та користю, оскільки існує можливий ризик виникнення метаболічного ацидозу.

Пероральні інгібітори карбоангідрази можуть погіршити здатність виконувати завдання, що потребують розумової зосередженості та/або фізичної координації у пацієнтів літнього віку. Бризаль® абсорбується системно, тому такі ефекти можуть виникнути і при місцевому застосуванні.

Одночасне застосування

У пацієнтів, які приймають інгібітори карбоангідрази перорально та Бризаль®, існує імовірність посилення відомих системних побічних реакцій інгібіторів карбоангідрази. Одночасне застосування Бризалью® та інгібіторів карбоангідрази для перорального застосування не досліджувалося, тому не рекомендується (див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Бринзоламід головним чином оцінювався при одночасному застосуванні з тимололом при комбінованому лікуванні глаукоми. Крім того, був вивчений ефект зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) при застосуванні бринзоламиду з аналогом простагландину травопростом при комбінованій терапії. Довгострокові дослідження застосування бринзоламиду з травопростом у якості комбінованої терапії відсутні.

Існує обмежений досвід застосування бринзоламиду для лікування пацієнтів із псевдоексfolіативною глаукомою та пігментною глаукомою. Рекомендується з обережністю лікувати таких пацієнтів та ретельно контролювати внутрішньоочний тиск. Дослідження застосування бринзоламиду пацієнтам із закритокутовою глаукомою не проводили, тому застосування препарату таким пацієнтам не рекомендоване.

Не проводили дослідження можливого впливу бринзоламиду на функцію ендотелію рогівки у пацієнтів з uszkodженою рогівкою (зокрема у пацієнтів із низькою кількістю ендотеліальних клітин). Безпосереднє вивчення дії препарату у пацієнтів, які носять контактні лінзи, не проводили, тому при застосуванні бринзоламиду за такими пацієнтами рекомендується ретельний нагляд, оскільки інгібітори карбоангідрази можуть впливати на гідратацію рогівки, і застосування при цьому контактних лінз може підвищити ризик uszkodження рогівки. При інших uszkodженнях рогівки, наприклад, у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, також рекомендується ретельний нагляд.

Бензалконію хлорид, що зазвичай використовується як консервант в офтальмологічних препаратах, може спричиняти точкову кератопатію та/або токсичну виразкову кератопатію. Оскільки Бризаль® містить бензалконію хлорид, потрібен ретельний контроль при частому або тривалому лікуванні препаратом хворих із сухістю очей або хворих з ушкодженнями рогівки.

Застосування бринзоламідю пацієнтам, які носять контактні лінзи, не вивчалось. Бризаль® містить бензалконію хлорид, що може спричинити подразнення ока і, як відомо, знебарвлювати м'які контактні лінзи. Слід уникати контакту з м'якими контактними лінзами. Слід попередити пацієнтів про те, що необхідно знімати контактні лінзи перед застосуванням очних крапель Бризаль® і зачекати 15 хв після закапування, перш ніж знову одягнути контактні лінзи.

Після припинення лікування препаратом Бризаль® очікується, що зниження внутрішньоочного тиску триватиме протягом 5-7 днів і потенційно може виникати ефект відміни.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо застосування бринзоламідю вагітним жінкам відсутні або їх кількість обмежена. Дослідження на тваринах продемонстрували наявність токсичного впливу на репродуктивну функцію. Бризаль® не слід призначати у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують контрацептивні засоби.

Годування груддю

У період годування груддю не слід застосовувати Бризаль®, тому що препарат може проникати у грудне молоко.

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

Тимчасове затуманення зору або інші розлади зору чи побічні реакції з боку нервової системи (сонливість, запаморочення, порушення координації рухів) можуть негативно вплинути на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами (див. також розділ «Побічні реакції»). Якщо затуманення зору виникає під час закапування, пацієнт має зачекати, поки зір не відновиться.

Спосіб застосування та дози.

При застосуванні Бризалью® в якості монотерапії або додаткової терапії доза становить 1 краплю у кон'юнктивальний мішок ураженого ока (очей) 2 рази на добу. У деяких пацієнтів можливе досягнення кращих результатів при закапуванні 1 краплі 3 рази на добу.

У разі заміни іншого офтальмологічного протиглаукомного засобу на Бризаль® слід припинити застосування іншого засобу і розпочати застосовувати Бризаль® з наступного дня. Якщо застосовувати більше одного офтальмологічного засобу місцево, інтервал між їхнім застосуванням повинен становити не менше 5 хвилин.

Якщо доза була пропущена, лікування необхідно продовжити, застосовуючи наступну дозу згідно зі схемою лікування. Доза не повинна перевищувати 1 краплі в уражене око (очі) 3 рази на добу.

Спосіб застосування

Для офтальмологічного застосування.

Рекомендується притиснути у ділянці нососльозового отвору або обережно закрити повіки після закапування. Це знижує системну абсорбцію лікарських засобів, введених в око, що зменшує імовірність системних побічних ефектів.

Слід добре збовтати флакон перед застосуванням препарату. Для попередження забруднення края крапельниці та вмісту флакона необхідно дотримуватись обережності та не торкатися повік, прилеглих та інших поверхонь краєм флакона-крапельниці. Слід тримати флакон щільно закритим під час його зберігання.

Застосування людям літнього віку

Немає необхідності у коригуванні дози пацієнтам літнього віку.

Застосування при порушеннях функції печінки та нирок

Застосування бринзоламідру для лікування пацієнтів із печінковою недостатністю не вивчали, тому препарат не рекомендується для лікування таких пацієнтів.

Не проводилися дослідження застосування бринзоламідру пацієнтам із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) або пацієнтів із гіперхлоремічним ацидозом. Оскільки бринзоламід та його основний метаболіт виводяться переважно нирками, Бризаль[®] протипоказаний для лікування таких пацієнтів (див. також розділ «Протипоказання»).

Діти.

Ефективність та безпека лікування Бризалем[®] пацієнтів віком до 18 років не встановлені, застосування препарату для лікування таких пацієнтів не рекомендується. Досвід застосування дітям обмежений.

Передозування.

Про випадки передозування не повідомлялось.

Лікування при передозуванні має бути симптоматичним та підтримуючим. Можуть виникнути електролітний дисбаланс, ацидозний стан, а також можливий вплив на нервову систему. Необхідно контролювати рівні електролітів у сироватці (особливо калію) та рН крові.

Побічні реакції.

Порушення з боку серцевої системи: кардіо-респіраторний дистрес, стенокардія, брадикардія, аритмія, тахікардія, артеріальна гіпертензія, зниження артеріального тиску.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи: зменшення кількості еритроцитів, підвищення рівню хлоридів у крові.

Порушення з боку нервової системи: дисгевзія (гіркий або незвичний присмак), головний біль, сонливість, порушення координації рухів, амнезія, погіршення пам'яті, запаморочення, парестезія, тремор, гіпестезія, агевзія.

Офтальмологічні порушення: блефарит, затуманення зору, подразнення ока, біль в оці, сухість очей, виділення з очей, очний свербіж, відчуття стороннього тіла в оці, гіперемія очей, ерозія рогівки, кератит, точковий кератит, кератопатія, преципітати в оці, забарвлення рогівки, дефект епітелію рогівки, підвищення внутрішньоочного тиску, збільшення екскавації диска зорового нерва, набряк рогівки, кон'юнктивіт, набряк ока, мейбоміт, диплопія, підвищена чутливість до яскравого світла, світлобоязнь, фотопсія, зниження гостроти зору, алергічний кон'юнктивіт, птеригіум, пігментація склери, астенопія, очний дискомфорт, аномальна чутливість очей, сухий кератокон'юнктивіт, гіпестезія ока, субкон'юнктивальна кіста, гіперемія кон'юнктиви, свербіж повік, утворення лусочок по краях повік, підвищена слъозотеча, порушення епітелію рогівки, порушення з боку рогівки, порушення зору, алергічні прояви з боку очей, мадароз, порушення з боку повік, еритема повік.

Порушення з боку органів слуху: шум у вухах, вертиго.

Порушення з боку системи дихання, торакальні та медіастинальні порушення: задишка, гіперактивність бронхів, кашель, носова кровотеча, біль у глотці та гортані, подразнення горла, закладеність носа, застій у верхніх дихальних шляхах, надлишкова секреція носоглоткового слизу, нежить, чхання, сухість у носі, бронхіальна астма.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, езофагіт, діарея, нудота, блювання, диспепсія, біль у верхній частині живота, абдомінальний дискомфорт, дискомфорт у шлунку, метеоризм, посилення перистальтики кишечника, розлади шлунково-кишкового тракту, гіпестезія або парестезія ротової порожнини.

Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів: біль у ділянці нирок, полакіурія.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин: кропив'янка, висипання, макуло-папульозний висип, генералізований свербіж, алопеція, ущільнення шкіри, дерматит, еритема.

Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: біль у спині, спазми м'язів, міалгія, артралгія, біль у кінцівках.

Інфекційні та паразитарні захворювання: назофарингіт, фарингіт, синусит, риніт.

Травми, отруєння і процедурні ускладнення: відчуття стороннього тіла в оці.

Порушення загального характеру: біль, дискомфорт у грудях, астения, відчуття втоми, дискомфорт, відчуття тривоги, дратівливість, біль у грудях, периферичний набряк, нездужання, залишки лікарського препарату.

Порушення репродуктивної функції та функції молочних залоз: порушення ерекції.

Психічні розлади: апатія, депресія, пригнічення настрою, зменшення лібідо, нічні кошмари, безсоння, нервозність.

Порушення з боку імунної системи: підвищена чутливість.

Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів: відхилення від норми показників печінкових проб.

Під час короткочасних клінічних досліджень бринзоламід у приблизно у 12,5 % дітей спостерігалися побічні ефекти, пов'язані із застосуванням цього лікарського засобу, більша частина з яких були несерйозними місцевими офтальмологічними ефектами, такими як гіперемія кон'юнктиви, подразнення очей, виділення з очей, підвищена сльозотеча.

Дизгевзія (гіркий або незвичний присмак у роті після інстиляції) була системною побічною реакцією, пов'язаною із застосуванням очних крапель бринзоламід, про яку часто повідомлялося у клінічних дослідженнях. Вона, ймовірно, була спричинена проникненням очних крапель у носоглотку через нососльозний канал. Нососльозова оклюзія або щільне закриття повік після інстиляції може зменшити імовірність цього ефекту.

Бринзоламід є інгібітором карбоангідрази сульфонамідної групи, що абсорбується системно.

Шлунково-кишкові, нервові, гематологічні, ниркові та метаболічні побічні ефекти, як правило, виникають при застосуванні системних інгібіторів карбоангідрази. Такі ж типи побічних ефектів, які властиві пероральним інгібіторам карбоангідрази, можуть виникнути і при їх місцевому застосуванні.

Непередбачених побічних ефектів при проведенні комбінованої терапії із застосуванням очних крапель бринзоламід одночасно з травопростом не спостерігалось. Побічні ефекти, які спостерігалися при комбінованому лікуванні, спостерігались і при застосуванні кожного препарату окремо.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Термін придатності після розкриття флакону – 28 діб.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в 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 адреса місця провадження його діяльності.

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

Дата останнього перегляду. 02.07.2020.