

## ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

### Биманокс®

**Регистрационный номер:** ЛП-007731

**Торговое наименование:** Биманокс®

**Международное непатентованное наименование:** бримонидин

**Лекарственная форма:** капли глазные

**Состав** (на 1 мл):

*Действующее вещество:* бримонидина тартрат – 2,00 мг.

*Вспомогательные вещества:* бензалкония хлорид 50 % раствор (в пересчете на бензалкония хлорид) – 0,10 мг (0,05 мг), поливиниловый спирт (40-88) – 14,16 мг, натрия цитрата дигидрат – 6,04 мг, лимонной кислоты моногидрат – 0,46 мг, натрия хлорид – 6,90 мг, натрия гидроксид / хлористоводородная кислота 1 М – до pH 6,0 – 6,5, вода очищенная - до 1,0 мл.

**Описание:** прозрачный раствор желтовато-зеленого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоглаукомное средство - альфа2-адреномиметик селективный.

**Код АТХ:** S01EA05

#### Фармакологические свойства

*Фармакодинамика:*

Бримонидин – селективный альфа2-адреномиметик, оказывающий стимулирующее действие на альфа 2-адренорецепторы. Гипотензивное действие бримонидина обеспечивается за счет снижения образования и повышения оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути. При применении Биманокс®, капли глазные, 0,2 %, максимальное снижение внутриглазного давления достигается через 2 часа.

*Фармакокинетика:*

*Всасывание*

После инстилляций в глаз раствора бримонидина 0,2% два раза в день в течение 10 дней концентрации в плазме были низкими (среднее C<sub>max</sub> составило 0,06 нг/мл).

Площадь под кривой концентрации в плазме в течение 12 часов в устойчивом состоянии (AUC<sub>0-12h</sub>) составила 0,31 нг·ч/мл по сравнению с 0,23 нг·ч/мл после первой дозы.

После перорального введения человеку бримонидин хорошо всасывается и быстро выводится.

*Распределение*

После нескольких инстилляций бримонидина (2 раза в день в течение 10 дней) наблюдалась небольшая кумуляция в крови.

Связывание бримонидина белками плазмы после местного применения у человека составляет приблизительно 29 %.

Бримонидин связывается обратимо с меланином в тканях глаза in vitro и in vivo. После двухнедельной инстилляций концентрация бримонидина в радужной оболочке, цилиарном теле и хориоидной сетчатке была в 3-17 раз выше, чем после однократной дозы. Накопление не происходит в отсутствие меланина.

*Метаболизм*

После перорального введения основная часть дозы (около 75 %) выводилась из организма в виде метаболитов в моче в течение 5 дней; в моче не было обнаружено неизмененного активного вещества.

Исследования in vitro с использованием печени животных и человека показывают, что метаболизм опосредуется в основном альдегидоксидазой и цитохромом P450.

*Выведение*

Период полувыведения составляет примерно 3 часа. Препарат метаболизируется преимущественно в печени. Бримонидин и его метаболиты выводятся почками.

*Линейность/нелинейность*

Не было отмечено большого отклонения от пропорциональности дозы для C<sub>max</sub> и AUC плазмы после одной местной дозы 0,08 %, 0,2 % и 0,5 %.

C<sub>max</sub>, AUC и период полувыведения бримонидина одинаковы у пожилых людей (субъектов 65 лет и старше) после однократной дозы и молодых взрослых, что указывает на то, что его системное всасывание и выведение не зависят от возраста.

Основываясь на данных трехмесячного клинического исследования, в котором участвовали пожилые пациенты, системное воздействие бримонидина было очень низким.

#### Показания к применению

Открытоугольная глаукома. Офтальмогипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими препаратами, снижающими внутриглазное давление).

#### Противопоказания

Гиперчувствительность к бримонидину и другим компонентам препарата.

Детский возраст до 2 лет, низкая масса тела (до 20 кг).

Одновременная терапия ингибиторами моноаминоксидазы (MAO).

Одновременная терапия антидепрессантами, которая влияет на норадренергическую передачу (например, трициклические антидепрессанты и миансерин).

Период кормления грудью.

#### С осторожностью

Ортостатическая гипотензия, сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, приводящие к недостаточности мозгового кровообращения, почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 40 мл/мин), печеночная недостаточность, депрессия, синдром Рейно, облитерирующий тромбангиит, детский возраст от 2 до 7 лет.

#### Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В период беременности Биманокс® следует применять только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери значительно превышает возможный риск для плода.

В исследованиях на животных установлено, что бримонидин проникает в грудное молоко. Биманокс® не следует применять в период кормления грудью.

#### Способ применения и дозы

Местно. В конъюнктивальный мешок пораженного глаза по 1 капле 2 раза в сутки с интервалом между введениями около 12 часов.

Для снижения системной экспозиции препарата сразу после закапывания следует надавить на область слезного мешка у внутреннего угла глаза (закрывая слезную точку) в течение 1 минуты.

Биманокс® можно применять с другими офтальмологическими препаратами с целью снижения внутриглазного давления. Если используют более 2 лекарственных препаратов, то необходимо сделать 15-минутный перерыв между инстилляциями.

Применение Биманокс® не изучали у пациентов с нарушением функции печени или почек; при лечении таких пациентов необходимо соблюдать осторожность.

Избегайте контакта с мягкими контактными линзами. Снимите контактные линзы перед применением и наденьте линзы через 15 минут после применения препарата.

*Применение у детей*

В трехмесячном исследовании фазы 3 у детей в возрасте от 2 до 7 лет с глаукомой и с недостаточным контролем заболевания при применении бета-блокаторов сообщалось о высокой частоте возникновения сонливости (55%) при применении 0,2 % бримонидина в качестве дополнительной терапии. Сонливость была сильно выражена у 8% детей и являлась причиной прекращения лечения в 13% случаев. Частота сонливости снижалась с увеличением возраста и была минимальной у 7-летних детей (25 %), но в большей степени определялась массой тела: сонливость чаще отмечалась у детей с массой ≤ 20 кг (63 %) по сравнению с детьми с массой > 20 кг (25 %).

Безопасность и эффективность Биманокс® у детей младше 2 лет не установлены.

#### Побочное действие

Наиболее часто встречаемыми нежелательными реакциями со стороны органа зрения являются аллергический конъюнктивит, гиперемия конъюнктивы, зуд слизистой оболочки глаз и кожи век. Большинство нежелательных реакций имели быстропроходящий характер и легкую степень тяжести (не требующую прекращения лечения).

По данным клинических исследований симптомы аллергических реакций со стороны глаз наблюдались в 12,7 % случаев (являясь причиной прекращения лечения в 11,5 %), при этом у большинства пациентов они проявились через 3-6 месяцев применения препарата (согласно актуальной информации об опыте применения препарата Биманокс® в концентрации 0,2 %).

Частота побочных эффектов, выявленных в ходе исследований, оценивалась следующим образом: очень часто (>10 %), часто (>1 % и <10 %); нечасто (>0,1 % и <1 %), редко (>0,01 % и <0,1 %).

В клинических исследованиях препарата Биманокс® выявлены следующие побочные эффекты:

#### Со стороны органа зрения:

**Очень часто:** аллергический конъюнктивит, гиперемия конъюнктивы, зуд слизистой оболочки глаз и кожи век, затуманивание зрения.

**Часто:** ощущение жжения, фолликулез конъюнктивы или фолликулярный конъюнктивит, местные аллергические реакции со стороны глаз (в т.ч. кератоконъюнктивит), нарушение зрения, блефарит, блефароконъюнктивит, катаракта, отек конъюнктивы, кровоизлияние в конъюнктиву, конъюнктивит, ретенционное слезотечение, эпифора, слизистое отделяемое из глаз, сухость и раздражение слизистой оболочки глаз, боль в глазу, отек век, покраснение век, ощущение инородного тела в глазах, кератит, поражения век, фотосенсибилизация, колющее ощущение в глазу, поверхностная точечная кератопатия, слезотечение, выпадение полей зрения, отслойка стекловидного тела, кровоизлияния в стекловидное тело, плавающие помутнения в стекловидном теле и снижение остроты зрения.

**Нечасто:** эрозия роговицы, ячмень.

#### Со стороны центральной нервной системы:

**Часто:** головная боль, сонливость, бессонница, головокружение.

#### Со стороны сердечно-сосудистой системы:

**Часто:** повышение или снижение артериального давления.

#### Со стороны органов дыхания:

**Часто:** бронхит, фарингит, кашель, одышка.

**Нечасто:** сухость слизистой оболочки носа, апноэ.

#### Со стороны желудочно-кишечного тракта:

**Часто:** желудочно-кишечные расстройства - диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта.

#### Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:

**Часто:** сыпь.

#### Инфекционные и паразитарные заболевания:

**Часто:** гриппоподобный синдром, инфекционное заболевание (озноб и респираторная инфекция), ринит, синусит, в т.ч. инфекционный.

#### Лабораторные показатели:

**Часто:** гиперхолестеринемия.

#### Другие:

**Часто:** общие аллергические реакции, астения, утомляемость, нарушение вкуса.

**Нечасто:** извращение вкуса.

У детей (в том числе у новорожденных и грудных детей) отмечено: апноэ, брадикардия, снижение артериального давления (АД), гипотермия, мышечная гипотония, бледность, сонливость, снижение внимания.

Отдельные серьезные побочные реакции, такие как возникновение комы, летаргии и угнетения дыхания у новорожденного и грудного ребенка, т.е. в возрасте, в котором использование препарата не одобрено, отмечались при применении препарата в концентрации 0,2%, превышающей концентрацию данного препарата. В постмаркетинговый период дополнительно получены сообщения о следующих побочных эффектах:

#### Со стороны органа зрения:

**Частота неизвестна:** ирит, сухой кератоконъюнктивит, миоз.

**Со стороны центральной нервной системы:** депрессия, синкопе.

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:** брадикардия, тахикардия.

**Со стороны желудочно-кишечного тракта:** тошнота.

**Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:** местные кожные реакции (эритема, зуд век, отек лица, сыпь и вазодилатация сосудов кожи век и лица), гиперчувствительность.

#### Передозировка

*Передозировка при местном применении*

Симптомы передозировки при местном применении представлены ранее отмеченными нежелательными реакциями.

*Передозировка при случайном проглатывании*

Сообщений о случаях передозировки препарата у взрослых достаточно мало.

На сегодняшний день зарегистрирована одна нежелательная реакция, связанная со снижением артериального давления (АД). При развитии артериальной гипотензии впоследствии отмечалась рикошетная гипертензия.

При случайном приеме препарата внутрь возможны следующие симптомы: угнетение центральной нервной системы, сонливость, угнетение и потеря сознания, снижение АД, брадикардия, снижение температуры тела, цианоз кожных покровов, апноэ, астения, рвота, судороги, аритмия, миоз.

При выявлении симптомов передозировки необходимо проведение симптоматической терапии, контроль проницаемости дыхательных путей.

*Передозировка у детей*

Симптомы передозировки бримонидином наблюдались при лечении врожденной глаукомы или случайном приеме внутрь у детей младшего возраста. В случае развития передозировки требуются поддерживающая и симптоматическая терапия, а также может быть необходима интенсивная терапия с применением интубации. Полное купирование симптомов передозировки бримонидином во всех сообщенных случаях происходило в течение 6-24 часов.

#### Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследований по изучению лекарственного взаимодействия препарата Биманокс® не проводилось, однако при одновременном применении следует учитывать возможность усиления эффекта лекарственных средств, угнетающих центральную нервную систему (алкоголь, барбитураты, производные опия, седативные препараты, общие анестетики). Учитывая способность препаратов группы альфа-адреномиметиков снижать артериальное давление и частоту сердечных сокращений (ЧСС), с осторожностью следует одновременно применять гипотензивные лекарственные препараты и сердечные гликозиды.

В связи с известным уменьшением выраженности гипотензивного эффекта клонидина (альфа 2-адреномиметик) при совместном применении с трициклическими антидепрессантами, нельзя исключить возможного снижения эффективности препарата Биманокс® при сопутствующем лечении трициклическими антидепрессантами.

С осторожностью следует применять препарат Биманокс® с трициклическими антидепрессантами, которые могут оказывать влияние на метаболизм аминов и их распределение в сосудистом русле.

#### Особые указания

Необходимо тщательное наблюдение и мониторинг состояния пациентов в возрасте от 2 до 7 лет (особенно с массой тела до 20 кг) в связи с высокой частотой встречаемости и выраженности сонливости. При развитии аллергических реакций на препарат Биманокс® необходимо прекратить лечение и обратиться к врачу.

Возможно повышение внутриглазного давления в случае развития реакций замедленной гиперчувствительности.

Сообщалось о случаях бактериального кератита при использовании многодозовых флаконов офтальмологических средств для местного применения, инфицированных пациентами, которые, в большинстве случаев, имели сопутствующее заболевание роговицы или сопутствующее поражение эпителия роговицы и конъюнктивы.

При неправильном обращении или если наконечник флакона соприкасается с глазом или, окружающими глаз структурами, офтальмологические препараты могут инфицироваться бактериями, вызывающими глазные инфекции.

Использование инфицированного раствора может привести к серьезному повреждению глаза с последующей потерей зрения. Не использовать раствор после истечения срока годности, указанного на флаконе.

Если была перенесена офтальмологическая операция или возникло сопутствующее глазное заболевание (напр., травма или инфекция), то следует немедленно проконсультироваться с врачом касательно продолжения использования данного многодозового флакона.

После первого вскрытия флакона использовать в течение 28 дней.

Возможно развитие точечной или язвенной токсической кератопатии при длительном применении препарата в связи с наличием в составе консерванта бензалкония хлорида. Требуется тщательный контроль за состоянием роговицы у пациентов с сопутствующим синдромом «сухого» глаза и другими заболеваниями роговицы в период терапии препаратом.

Бензалкония хлорид может вызывать раздражение глаз и обесцвечивать мягкие контактные линзы, в связи с чем перед применением препарата контактные линзы необходимо снять и установить обратно не ранее, чем через 15 минут после инстилляций препарата.

**Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами**

Прием препарата Биманокс® может сопровождаться эпизодами слабости и сонливости у некоторых больных. В том случае, если работа пациента связана с потенциально опасными видами деятельности, вождением автотранспортных средств, необходимо заранее предупредить пациента о возможном снижении концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, и рекомендовать воздержаться от этих видов деятельности.

**Форма выпуска**

Капли глазные, 0,2 %.

По 5 мл в полиэтиленовые флаконы (ПЭНП) с капельницей-насадкой (ПЭНП) и навинчивающейся крышкой (ПЭВП) с контролем первого вскрытия.

1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

#### Условия хранения

При температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте.

#### Срок годности

2 года.

После первого вскрытия флакона использовать в течение 28 дней.

#### Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

#### Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ЯДРАН - ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИИ а.о., Свилно 20, 51000 Риека, Хорватия.

#### Производитель

ЯДРАН - ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИИ а.о., Свилно 20, 51000 Риека, Хорватия.

#### Претензии к качеству препарата следует направлять в адрес Представительства ЯДРАН-ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИИ а.о. в России:

119330, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д.38, оф.3, 30, тел./факс: +7-499-143-37-70.