

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
22.02.2022 № *355*
Ресстраційне посвідчення
№ *UA/18952/01/01*

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

БРІХАЛІ™
(BRYHALI™)

Склад:

діюча речовина: галобетазолу пропіонат;

1 г лосьйону містить галобетазолу пропіонату 0,10 мг;

допоміжні речовини: діетилсебакат, олія мінеральна легка, сорбітанолеат, метилпарабен, пропілпарабен, динатрію едетат дигідрат, карбомерний сополімер тип В (Pemulen TR-1), карбомерний гомополімер тип А (Carbopol 981), натрію гідроксид, вода очищена, сорбіту розчин, 70%.

Лікарська форма. Лосьйон.

Основні фізико-хімічні властивості: лосьйон білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Кортикостероїди для застосування в дерматології. Активні кортикостероїди (група III).
Код АТХ D07AC21.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії.

Кортикостероїди відіграють роль у клітинній передачі сигналів, імунній функції, запаленні, та регуляції синтезу білка; однак точний механізм їх дії при бляшковому псоріазі невідомий.

Клінічна ефективність та безпека.

Лосьйон БРІХАЛІ™ оцінювався під час лікування бляшкового псоріазу від помірного до важкого ступеня в двох проспективних багатоцентрових рандомізованих подвійних сліпих клінічних випробуваннях (Випробування 1 [NCT02514577] та Випробування 2 [NCT02515097]). Ці випробування були проведені за участю 430 суб'єктів у віці 18 років і старше з псоріазом від помірного до важкого ступеня, площа поверхні тіла (ППТ), що була вражена, складала від 3% до 12%, за винятком обличчя, шкіри голови, долонь, підонів, пахвових западин і міжтригонних областей. Тяжкість захворювання визначалася за допомогою п'ятибальної шкали загальної оцінки дослідником (IGA). Пацієнти наносили лосьйон БРІХАЛІ™ або плацебо на всі уражені ділянки один раз в день протягом 8 тижнів. Пацієнти були оглянуті через 4 тижні після закінчення лікування (12 тижень), коли були оцінені безпека та ефективність лікування.

Первинною кінцевою точкою ефективності була частина пацієнтів з успішними результатами лікування на 8-му тижні, успіх лікування визначався як мінімум поліпшенням стану на 2 бали, в порівнянні з вихідним рівнем в оцінці IGA, а оцінка IGA прирівнювалася до «чисто» або «майже чисто». У таблиці 1 наведені результати первинної

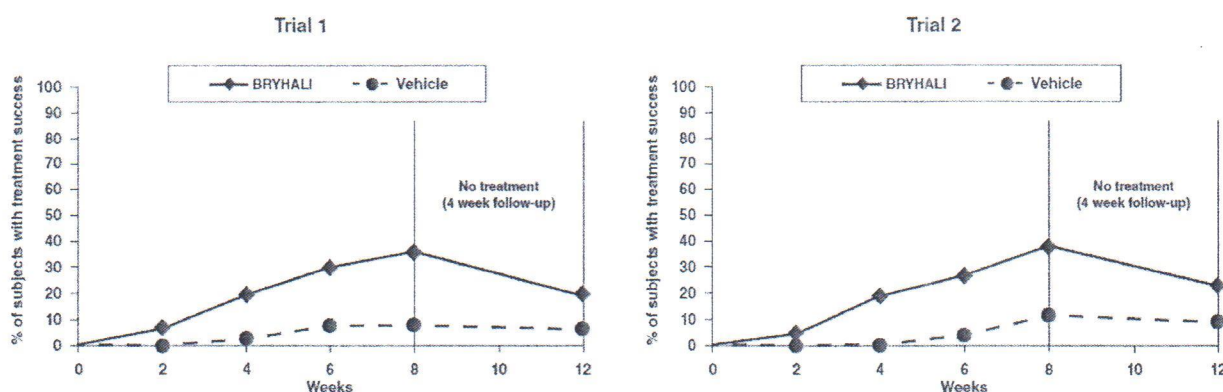
ефективності для досліджень 1 та 2. Вторинні кінцеві точки ефективності оцінювали успішність лікування послідовно на 12, 6, 4 та 2 тижнях. На мал. 1 показані результати первинної та вторинної ефективності з часом.

Таблиця 1. Первинні результати ефективності лікування у пацієнтів з помірним і важким бляшковим псоріазом на 8 тижні

	Дослідження 1		Дослідження 2	
	БРІХАЛІ™	Плацебо	БРІХАЛІ™	Плацебо
	N=143	N=74	N=142	N=71
Успіх лікування за шкалою IGA на 8 тижні*	37%	8%	38%	12%

*Успіх лікування визначався як принаймні 2-рівне поліпшення порівняно з початковою оцінкою. IGAта показник IGA, що прирівнюється до «чисто» або «майже чисто». «Чисто» = відсутність симптомів маніфестації псоріазу: еритеми, відсутність підвищення рівня бляшок вище рівня здорової шкіри. «Майже чисто» = поодинокі бляшки з червоними лусочками, слабкою рожевою/світло-червоною еритемою на більшості бляшок, незначним або ледь помітним підвищенням бляшок вище рівня здорової шкіри.

Рис. 1. Ефективність результатів* лікування протягом 12 тижнів



% of subjects with treatment success	% пацієнтів з успішним лікуванням
Vehicle	Плацебо
Weeks	Тижні
Trial 1	Дослідження 1
Trial 2	Дослідження 2
No treatment (4 Week follow-up)	Без лікування (спостереження протягом 4 тижнів)

*Різниця в лікуванні на 2 тижні в дослідженні 2 не була статистично значущою.

Фармакодинаміка.

Вазоконстрикторне дослідження за участю здорових осіб, які застосовували лосьйон БРІХАЛІ™, показало, що препарат володіє діапазоном потужної до суперпотужної активності, в порівнянні з іншими кортикостероїдами для місцевого застосування. Однак подібні показники, не обов'язково означають терапевтичну еквівалентність.

Можливість пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи оцінювалась в дослідженні за участю 19 дорослих осіб з бляшковим псоріазом від помірного до важкого ступеня тяжкості, з залученням, щонайменше, 20% ППТ.. Приблизна доза лосьйону БРІХАЛІ™ становила 7 грамів, препарат застосовувався один раз на день протягом 8 тижнів.

Повідомлялося про аномальні результати тесту на пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи, про що свідчить 30-хвилинний кортизолу після стимуляції ≤ 18 мкг/дл, був зареєстрований у 1 (5,6%) особи на 4 тижні і у 3-х (15,8%) осіб на 8 тижні. У особи, у якої спостерігалось пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи на 4-му тижні, також був присутній цей симптом на 8-му тижні. Ці ефекти були зворніми, оскільки відновлення функції гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи, як правило, відбувалося швидко після припинення лікування.

Фармакокінетика.

Ступінь трансдермального всмоктування місцевих кортикостероїдів визначається багатьма факторами, включаючи цілісність епідермального бар'єру і використання оклюзійних пов'язок. Кортикостероїди для місцевого застосування можуть всмоктуватися через здорову неушкоджену шкіру. Запалення та/або інші патологічні процеси в шкірі можуть посилити абсорбцію через шкіру.

У відкритому рандомізованому фармакокінетичному дослідженні 23 пацієнти віком 18 років і старше з бляшковим псоріазом від помірного до важкого ступеня тяжкості застосовували приблизно 7 грамів лосьйону БРІХАЛІ™ із середнім значенням ППТ $27,7 \pm 11,3\%$ один раз на добу протягом 28 днів. Системні концентрації досягли стабільного рівня до 14-го дня. Тільки 5 з 20 суб'єктів мали одну або кілька кількісно визначених системних концентрацій галобетазолу пропіонату на 14-й день. Середнє значення \pm стандартне відхилення для максимальної системної концентрації (C_{max}) на 14-й день становило $31,2 \pm 62,2$ мкг/мл. Середня площа під кривою залежності концентрації від часу (AUC) не могла бути надійно оцінена через недостатню кількість вимірюваних часових точок.

Для оцінки канцерогенного впливу галобетазолу пропіонату довготривалі дослідження на тваринах не проводилися.

Галобетазолу пропіонат не був генотоксичним в тесті Еймса, в тесті на обмін сестринських хроматид в соматичних клітинах китайського хом'ячка, в дослідженнях хромосомних аберацій зародкових і соматичних клітин гризунів, а також в spot-тесті на ссавцях. Позитивні ефекти мутагенності спостерігалися в тесті на мутацію гена лімфоми мишей *in vitro* і в мікроядерному тесті на китайських хом'ячках.

Дослідження на щурах після перорального прийому галобетазолу пропіонат в дозі до 0,05 мг/кг/добу, вказували на відсутність погіршення фертильності або загальної репродуктивної функції.

Клінічні характеристики.

Показання.

Місцеве лікування бляшкового псоріазу у дорослих.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або інших кортикостероїдів або до будь-якої з допоміжних речовин, що входить до складу лікарського засобу.

Рожеві вугри (розацеа), вугри (акне), періоральний дерматит.

Періанальний та генітальний свербіж.

Неліковані інфекції шкіри.

Ураження шкіри, спричинені вірусами (вірус простого герпесу, вітряної віспи).

Пошкодження шкіри, первинно інфіковане грибами або бактеріями.

Туберкульоз шкіри.

Неліковані інфекції шкіри.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не описана.

Особливості застосування.

Супресія гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи.

Під час застосування лосьйону БРІХАЛІІ™ спостерігалось пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи.

Системні ефекти місцевих кортикостероїдів можуть включати зворотне пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи з можливою глюкокортикостероїдною недостатністю. Це може статися під час лікування або після припинення лікування місцевими кортикостероїдами.

Можливість пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи при застосуванні лосьйону БРІХАЛІІ™ була оцінена у дослідженні за участі 19 дорослих пацієнтів із бляшковим псоріазом середнього та важкого ступеня, площа ураження становила $\geq 20\%$. Пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи спостерігалася у 1 (5,6%) пацієнта на 4 тижні, і 3-х (15,8%) пацієнтів на 8 тижні. Тест щодо пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи усіх 3 пацієнтів після припинення лікування був в межах норми.

Через можливу системну абсорбцію при використанні місцевих кортикостероїдів, включаючи лосьйон БРІХАЛІІ™, слід проводити періодичне обстеження пацієнтів на предмет підтвердження пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи. Фактори, які зумовлюють пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи у пацієнтів, які застосовують кортикостероїд, включають: використання активних кортикостероїдів, нанесення на велику площу шкіри, використання оклюзійних пов'язок, використання на ділянках з порушенням шкірного бар'єра, одночасне використання декількох засобів, що містять кортикостероїди, печінкова недостатність та молодий вік. Під час оцінки ступеню пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи у пацієнтів може бути корисним тест на стимуляцію адренкортикотропного гормону (АКТГ).

У разі підтвердження пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи, застосування препарату слід поступово припинити шляхом зменшення частоти нанесення або заміни на менш потужний кортикостероїд. Прояви недостатності надниркових залоз можуть призвести до необхідності застосування додаткових системних кортикостероїдів. Відновлення функції гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи зазвичай відбувається швидко і повністю після припинення застосування місцевих кортикостероїдів.

Системні ефекти місцевих кортикостероїдів можуть також включати синдром Кушинга, гіперглікемію та глюкозурію. Одночасне застосування більш, ніж одного кортикостероїдвмісного препарату, може збільшити загальний системний вплив.

Діти, в порівнянні з дорослими, можуть бути більш сприйнятливими до системних побічних ефектів при застосуванні місцевих кортикостероїдів, як наслідок, більшого співвідношення поверхні шкіри відносно маси тіла.

У випадку наявності діабету, хвороб печінки та наднирників слід повідомити про це лікаря.

Розлади зору.

Використання місцевих кортикостероїдів може збільшити ризик появи задньої субкапсулярної катаракти та глаукоми.

У разі появи таких симптомів, як затуманення зору або інших порушень, необхідно звернутись до офтальмолога з метою виявлення можливих причин, які можуть включати катаракту, глаукому чи рідкісні захворювання, такі як центральна серозна хоріоретинопатія (ЦСХ), про що повідомлялося після системного або місцевого застосування кортикостероїдів.

Супутні шкірні інфекції.

У разі наявності або розвитку шкірної інфекції, слід використовувати відповідний антибактеріальні засіб. Якщо покращення відразу не спостерігається, використання

лосьйону БРІХАЛІ™ слід припинити до тих пір, поки інфекція не буде належним чином пролікована.

Алергічні контактні дерматити.

Алергічний контактний дерматит, який виникає під час застосування кортикостероїдів, зазвичай діагностується шляхом виявлення уповільнення одужання, а не шляхом клінічного загострення. Слід розглянути можливість підтвердження клінічного діагнозу алергічного контактного дерматиту за допомогою відповідних патч-тестів. Слід припинити використання лосьйону БРІХАЛІ™ при виникненні алергічного контактного дерматиту.

Діти.

Через більш високе співвідношення поверхні шкіри до маси тіла, діти мають більший ризик пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи та розвитку синдрому Кушинга, ніж дорослі, під час лікування місцевими кортикостероїдами. Діти мають більший ризик розвитку недостатності надниркових залоз під час або після відміни лікування. Повідомлялося про побічні реакції, включаючи стрії, при застосуванні місцевих кортикостероїдів у немовлят та дітей.

Повідомлялося про пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи, синдром Кушинга, затримку росту, уповільнене збільшення ваги та внутрішньочерепну гіпертензію у дітей, які отримували місцеві кортикостероїди. Прояви пригнічення надниркових залоз у дітей включають низький рівень кортизолу в плазмі і відсутність реакції на стимуляцію АКТГ. Прояви внутрішньочерепної гіпертензії включають випинання тім'ячка, головні болі і двосторонній набряк диска зорового нерва.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Немає доступних даних про використання лосьйону БРІХАЛІ™ у вагітних жінок для інформування про пов'язані з лікарським засобом ризики серйозних вроджених вад, викиднів або несприятливих наслідків для матері або плоду.

У дослідженнях репродуктивної функції у тварин, після перорального прийому галобетазолу пропіонату, під час органогенезу вагітних самок щурів та кролів спостерігалися підвищені вади розвитку, в тому числі вовча паща і омфалоцеле. Наявні дані не підтверджують відповідних порівнянь системних впливів галобетазолу пропіонату, отриманих в дослідженнях на тваринах, з впливами, які спостерігаються у людей, після місцевого застосування лосьйону БРІХАЛІ™.

Фоновий ризик серйозних вроджених дефектів і викиднів для зазначеної популяції невідомий. У загальній популяції, прогнозований фоновий ризик серйозних вроджених вад і викиднів, при клінічно визнаних вагітностях, становить від 2 до 4% та від 15 до 20%, відповідно.

Дані, які отримані під час досліджень на тваринах.

Показано, що галобетазолу пропіонат викликає вади розвитку у самок щурів та кроликів при пероральному прийомі під час органогенезу в дозах 0,04– 0,1 мг/кг/добу у щурів та 0,01 мг/кг/добу у кроликів. Галобетазолу пропіонат був ембріотоксичним для кроликів, але не для щурів. Омфалоцеле спостерігалось як у щурів, так і у кроликів.

Годування груддю.

Відсутні дані: про наявність галобетазолу пропіонату або його метаболітів у грудному молоці; про вплив на грудне вигодовування немовлят; про вплив на вироблення молока після лікування лосьйоном БРІХАЛІ™.

Кортикостероїди, при системному застосуванні, з'являються в грудному молоці і можуть пригнічувати ріст, перешкоджати виробленню ендогенних кортикостероїдів або викликати інші негативні наслідки. Невідомо, чи може застосування топічних кортикостероїдів

привести до такої системної абсорбції, в результаті якої в грудному молоці буде виявлена кількість препарату, що піддається вимірюванню. Слід враховувати переваги грудного вигодовування для розвитку плоду і здоров'я, а також клінічну потребу матері в лосьйоні БРІХАЛІ™ та будь-які потенційні побічні дії лосьйону БРІХАЛІ™ на дитину, що перебуває на грудному вигодовуванні.

Жінкам, які годують груддю, не слід застосовувати лосьйон БРІХАЛІ™ безпосередньо в області сосків та ареол, щоб уникнути прямого впливу на дитину, що перебуває на грудному вигодовуванні.

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

Не впливає.

Спосіб застосування та дози.

Лосьйон слід наносити тонким шаром на уражені ділянки шкіри 1 раз на добу до покращання стану. Необхідно мити руки після кожного застосування. Якщо лосьйон БРІХАЛІ™ призначений для обробки шкіри кистей, мити руки не потрібно. Як і при застосуванні інших високоактивних кортикостероїдів, після досягнення контролю за захворюванням лікування слід припинити.

Не рекомендується продовжувати лікування лосьйоном БРІХАЛІ™ більш ніж 8 тижнів, а загальна доза не повинна перевищувати більше 50 г на тиждень. Слід припинити лікування, якщо лікувальний ефект був досягнутий до 8 тижня. Не слід застосовувати з оклюзійними пов'язками, якщо їх не призначив лікар.

Уникайте застосування лосьйону БРІХАЛІ™ в області обличчя, паху або під пахвами. Лосьйон БРІХАЛІ™ не призначений для перорального, офтальмологічного або інтравагінального застосування.

Діти.

Безпека та ефективність лосьйону БРІХАЛІ™ при застосуванні пацієнтами віком до 18 років не оцінювались.

Передозування.

Імовірність виникнення гострого передозування дуже незначна. У випадку хронічного передозування або неправильного застосування можуть виникнути ознаки гіперкортицизму, що потребують зменшення частоти нанесення або поступового припинення застосування місцевих кортикостероїдів, яке необхідно проводити під медичним наглядом, враховуючи ризик виникнення недостатності надниркових залоз.

Побічні реакції.

Місцеві побічні реакції: атрофія, стрії, телеангіектазії, печіння, свербіж, подразнення, сухість, фолікуліт, вугрові висипання, гіпопігментація, періоральний дерматит, алергічний контактний дерматит, вторинна інфекція, пітниця. Вони можуть бути більш імовірними при застосуванні оклюзійних пов'язок, тривалому застосуванні або застосуванні високоактивних кортикостероїдів, включаючи лосьйон БРІХАЛІ™. Деякі місцеві побічні реакції можуть бути незворотними.

З боку ендокринної системи: пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи: синдром Кушинга, затримка росту та збільшення маси тіла у дітей, гіперглікемія, глюкозурія, зменшення рівня ендogenous кортизолу.

Порушення зору: затуманення зору (див. розділ «Особливості застосування»), глаукома, катаракта.

З боку дихальних шляхів: інфекції верхніх дихальних шляхів.

Термін придатності.

36 місяців.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 20 °С до 25 °С. Допустиме відхилення від 15 °С до 30 °С. Захищати від заморожування. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 100 г у тубі, по 1 тубі в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Бауш Хелс Компані Інк.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

2150 Ст. Ельзар Булевар Вест Лаваль, Квебек, Канада H7L 4A8, Канада.

Дата останнього перегляду.

Лексї узгоджені
Отимоніць
13.08.2021