

## **Состав**

*активные вещества:* бринзоламид -10,0 мг, бримонидина тартрат - 2,0 мг;

*вспомогательные вещества:* карбомер 974Р, натрия хлорид, маннит, пропиленгликоль, тилоксапол, борная кислота, бензалкония хлорид, натрия гидроксид и/или хлористоводородная кислота (для доведения рН), вода очищенная.

## **Лекарственная форма**

Капли глазные.

*Основные физико-химические свойства:* однородная суспензия белого или почти белого цвета, рН 6,5 (приблизительно).

## **Фармакотерапевтическая группа**

Препараты для лечения заболеваний глаз. Противоглаукомные препараты и миотики. Ингибиторы карбоангидразы. Код АТХ S01EC54.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия

Препарат Симбринза® содержит два активных компонента: бринзоламид и бримонидина тартрат. Эти два компонента снижают внутриглазное давление (ВГД) у пациентов с открытоугольной глаукомой (ОУГ) и повышенным глазным давлением (ПГД) путем подавления продуцирования внутриглазной жидкости, хотя механизм их действия различен. Бринзоламид действует путем угнетения фермента карбоангидразы (СА-II) в цилиарном отрезке глаза, уменьшая образование ионов бикарбоната с последующим снижением транспортировки натрия и жидкости через цилиарный отрезок, что приводит к уменьшению выработки внутриглазной жидкости. Бримонидин, альфа-2-адренергический агонист, подавляет образование аденилатциклазы и выработку внутриглазной жидкости, обусловленную цАМФ. Кроме того, применение бримонидина приводит к улучшению увеосклерального оттока внутриглазной жидкости.

### *Фармакодинамическое действие*

Клиническая эффективность и безопасность

Среднесуточные показатели снижения ВГД при применении препарата Симбринза® 2 раза в день составляли 8 мм рт. ст. в ходе 6-месячного контролируемого клинического исследования механизма распределения компонентов, в котором участвовали 560 пациентов с открытоугольной глаукомой (включая псевдоэксфолиативную или синдром диспергирования пигмента) и/или глазной гипертензией, у которых, по мнению исследователя, недостаточно контролировалось ВГД при применении монотерапии или нескольких лекарственных средств для снижения ВГД и которые имели среднесуточные исходные показатели ВГД 26 мм рт. ст. У всех пациентов во время контрольных обследований на протяжении исследования наблюдалось статистически более значительное снижение среднего суточного ВГД при применении препарата Симбринза® по сравнению с таковым при применении бринзоламида в дозе 10 мг/мл или бримонидина 2 мг/ мл 2 раза в день.

Средние снижения ВГД по сравнению с исходными показателями при каждом контрольном обследовании пациентов, которым применяли препарат Симбринза®, были выше (6–9 мм рт.ст.), чем при монотерапии бринзоламидом (5–7 мм рт.ст.) или бримонидином ( 4–7 мм рт.ст.). Средние показатели снижения ВГД в процентах после применения препарата Симбринза® составляли 23–34%. Процент пациентов, у которых ВГД составляло менее 18 мм рт.ст, был выше в группе, где применяли препарат Симбринза® по сравнению с группой пациентов, которым применяли бринзоламид, во время контрольных обследований с 9-ти до 12-ти на протяжении 6 месяцев и больше, чем в группе пациентов, которым применяли бримонидин, во время всех 12 контрольных обследований в течение 6-го месяца. На 3-м месяце исследования процент пациентов, у которых ВГД было менее 18 мм рт. ст., составил 61,7% в группе, где применяли препарат Симбринза®, 40,1% — в группе пациентов, которым применяли бринзоламид и 40,0% — в группе пациентов, которым применяли бримонидин во временной точке + 2 часа (время, соответствующее пику утренней эффективности) при проверке первичной эффективности.

В ходе контролируемого 6-месячного клинического исследования эффективности, в котором приняли участие 890 пациентов с открытоугольной глаукомой (включая псевдоэксфолиативную или синдром диспергирования пигмента) и/или глазной гипертензией, у которых, по мнению исследователя, недостаточно контролировался ВТО при монотерапии или в случае применения нескольких лекарственных средств для снижения ВГД и которые имели среднесуточные выходные показатели ВГД 26–27 мм рт.ст. при всех контрольных визитах на протяжении исследования, наблюдали соответствующую эффективность препарата Симбринза® по сравнению с одновременным применением бринзоламида 10 мг/мл + бримонидина 2 мг/мл (табл.1). Таблица 1 Сравнение изменения среднесуточных показателей ВГД (мм рт. ст.) с исходными

показателями — исследование соответствующей эффективности:

Контрольный визит	Симбринза <sup>®</sup> , среднее значение	Бринзоламид + бримонидин, среднее значение	Разница, среднее значение (95% ДИ)
Неделя 2	-8,4 (n=394)	-8,4(n=384)	-0,0 (-0,4,
Неделя 6	-8,5 (n=384)	-8,4(n=377)	-0,1 (-0,4,
Месяц 3	-8,5 (n=384)	-8,3(n=373)	-0,1 (-0,5,
Месяц 6	-8,1 (n=346)	-8,2(n=330)	0,1 (-0,3,

а — Среднеквадратические значения, полученные из статистической модели, включающей в себя клинику, где проводилось исследование, исходный показатель ВГД в 9:00 и коррелирующие показатели ВГД у одного пациента. При каждом контрольном обследовании у пациентов, которым применяли препарат Симбринза<sup>®</sup> или сопутствующе отдельные его компоненты, средние показатели снижения ВГД по сравнению с исходными значениями, оказались сходными (7-10 мм рт. Ст.).

Средние показатели снижения ВГД после применения препарата Симбринза<sup>®</sup> находились в диапазоне от 25 до 37%. В ходе исследования на протяжении всех контрольных обследований процент пациентов, у которых ВГД составлял менее 18 мм рт. ст., был подобным в группе пациентов, которым применяли препарат Симбринза<sup>®</sup>, и у тех, которым применяли бримонидин и бринзоламид, в тех же временных точках на протяжении 6-ти месяцев исследования. На 3-м месяце исследования процент пациентов, у которых ВГД менее 18 мм. рт.ст., составил 65,6% в группе, где применяли препарат Симбринза<sup>®</sup>, и 63,7% — в группах, в которых применяли бринзоламид + бримонидин во временной точке +2 часа (время, соответствующее пику утренней эффективности) при проверке первичной эффективности.

#### *Применение детям*

Европейское агентство по медицинским продуктам не требует выполнения обязательств предоставлять результаты исследований препарата Симбринза<sup>®</sup> во

всех подгруппах пациентов детского возраста при лечении глаукомы и глазной гипертензии (см. раздел «Способ применения и дозы» по информации о применении детям).

## **Фармакокинетика**

### *Абсорбция*

После местного применения в глаз бринзоламид абсорбируется через роговицу. Он также всасывается в системный кровоток, где в эритроцитах прочно связывается с карбоангидразой. Концентрация этого компонента в плазме крови очень низкая. Период полувыведения у человека длится дольше (более 100 дней) вследствие связывания с карбоангидразой в эритроцитах. Бримонидин быстро абсорбируется в глаза после местного применения. У кроликов максимальная концентрация вещества в глазу в большинстве случаев достигалась меньше чем через 1 час после применения. Максимальная концентрация в плазме крови человека составляет <1 нг/мл и достигается в течение <1 ч. Уровень вещества в плазме уменьшается в течение периода полувыведения, составляющего примерно 2-3 часа. При длительном применении вещество не накапливается в организме. В результате клинического исследования местного применения в глаза, где сравнивали системную фармакокинетическое действие препарата Симбринза® в дозировке 2 или 3 раза в день и отдельное действие бринзоламида или бримонидина, в том же режиме дозирования, равновесная концентрация бринзоламида в цельной крови и фармакокинетика N-дезетилбринзоламида были подобными как при применении комбинированного препарата так и при применении бринзоламида отдельно. Так же, фармакокинетика равновесной концентрации бримонидина в плазме при применении комбинированного препарата была подобна действию такой, которая наблюдалась при применении бримонидина отдельно, за исключением группы пациентов, где применяли препарат Симбринза® 2 раза в день, в которой AUC 0-12 часов составляла примерно на 25% меньше, чем при применении бримонидина 2 раза в день отдельно.

### *Распределение*

Результаты исследований у кроликов показали, что максимальная концентрация бринзоламида в глазу после местного применения наблюдается в тканях передней части глаза, таких как роговица, конъюнктивы, внутриглазная жидкость, радужная оболочка и цилиарное тело. Содержание вещества в тканях глаза является длительным ввиду связывания с карбоангидразой. Бринзоламид умеренно связывается с белками плазмы крови человека (около 60%).

Бримонидин демонстрирует аффинность к пигментным структурам глаза,

особенно к радужной оболочке и цилиарному телу, благодаря известным свойствам связываться с меланином. Однако данные клинических и доклинических исследований безопасности применения подтвердили, что Бримонидин хорошо переносится и является безопасным при длительном применении.

### *Биотрансформация*

Бринзоламид метаболизируется в печени с помощью изоферментов цитохрома P450, в частности CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Первичным метаболитом является N-дезетилбринзоламид, следующие продукты метаболизма — N-дезметоксипропил и O-дезметил, а также аналог N-пропионовой кислоты, которая образуется при окислении N-пропилового боковой звена O-дезметил бринзоламида. Бринзоламид и N-дезетилбринзоламид в концентрации, в 100 раз превышающей максимальный уровень в системном кровотоке, не подавляют изоферменты цитохрома P450. Бримонидин активно метаболизируется с помощью альдегид оксидазы с образованием 2-оксобримонидину, 3-оксобримонидину и 2,3-диоксобримонидину (основные метаболиты).

Также наблюдается окислительное расщепление имидазольного кольца до 5-бром-6-гуанидин-хиноксалина.

### *Выведение*

Бринзоламид выводится преимущественно с мочой в неизменном виде. У человека количество бринзоламида и N-дезетилбринзоламида, которое выводится с мочой, составляет 60% и 6% от дозы соответственно. Исследования у крыс демонстрируют также, что небольшое количество (около 30%) выводится с желчью, преимущественно в виде метаболитов. Бримонидин выводится преимущественно с мочой в виде метаболитов. У крыс и обезьян часть метаболитов, которые выводятся с мочой, составляет 60–75% дозы при пероральном или внутривенном введении.

### *Линейность/нелинейность*

Фармакокинетика бринзоламида является нелинейной ввиду насыщенного связывания с карбоангидразой в крови и различных тканях. Равновесная концентрация вещества не увеличивается пропорционально увеличению дозы. И наоборот, бримонидин демонстрирует линейную фармакокинетику в пределах диапазона дозирования, применяемого в терапевтических целях.

### *Соотношение фармакокинетических/фармакодинамических свойств*

Препарат Симбринза® предназначен для местного применения в глаз. Оценить влияние на глаз человека при применении эффективных доз невозможно. Соотношение фармакокинетических/фармакодинамических свойств у человека с целью снижения ВГД не устанавливалось. Применение отдельным группам пациентов Исследований с целью определения действия препарата Симбринза® в зависимости от возраста, расы, а также при нарушении функции почек и печени не проводилось. Результаты исследования применения бринзоламида японцам по сравнению с представителями других национальностей продемонстрировали подобные фармакокинетические свойства в обеих группах пациентов.

Исследование бринзоламида у пациентов с нарушением функции почек продемонстрировали 1,6–2,8-кратное повышение системного влияния бринзоламида и N-дезетилбринзоламида у групп пациентов без нарушения функции почек и с нарушением функции почек средней степени. Это повышение равновесной концентрации в эритроцитах материала, связанного с веществом, не подавляла активность карбоангидразы в эритроцитах до уровней, связанных с возникновением побочных эффектов системного характера. Однако комбинированный препарат не рекомендуется применять пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин). Смакс AUC и период полувыведения бримонидина подобны у пациентов пожилого (> 65 лет) и молодого возраста.

Влияние нарушения функции почек и печени на фармакокинетические свойства системного характера бримонидина не оценивали. Учитывая низкое системное действие бримонидина после местного применения в глаз, ожидается, что изменения в плазме не будут клинически значимыми.

### *Применение детям*

Фармакокинетические свойства системного характера бринзоламида и бримонидина при применении детям отдельно или в комбинации не исследовались.

## **Показания**

Снижение повышенного внутриглазного давления (ВГД) у взрослых пациентов с открытоугольной глаукомой или глазной гипертензией, у которых монотерапия не привела к достаточному снижению внутриглазного давления.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из компонентов препарата.
- Применение ингибиторов МАО (МАО) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.»).
- Применение антидепрессантов, влияющих на норадренергическую передачу (например, трициклических антидепрессантов и миансерина) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.»).
- Нарушение функции почек тяжелой степени (см. Раздел «Особенности применения»).
- Гиперхлоремический ацидоз.
- Новорожденные и младенцы до 2 лет (см. Раздел «Особенности применения»).

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

Специальных исследований взаимодействия препарата Симбринза® с другими лекарственными средствами не проводили. Препарат Симбринза® противопоказан пациентам, которым применяют ингибиторы моноаминоксидазы и антидепрессанты, влияющие на норадренергическую передачу (например, трициклические антидепрессанты и миансерин) (см. раздел «Противопоказания»). Трициклические антидепрессанты могут угнетать действие препарата Симбринза®, связанную со снижением внутриглазного давления. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с веществами, угнетающими центральную нервную систему (таким как алкоголь, барбитураты, опиаты, седативные препараты, анестетики), из-за возможного аддитивного или усиливающего действия. Данные касающиеся уровня циркулирующих катехоламинов после применения препарата Симбринза® отсутствуют.

Однако, следует с осторожностью назначать препарат Симбринза® пациентам, которым применяют лекарственные средства, которые могут влиять на метаболизм и накопления аминов в сосудистом русле (например, хлорпромазин, метилфенидат, резерпин, ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина). Альфа-адренергические агонисты (например, бримонидина тартрат) могут снижать частоту пульса и артериальное давление, как следствие класс специфического эффекта. После применения препарата Симбринза® у некоторых пациентов наблюдалось незначительное снижение артериального давления. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Симбринза® с лекарственными средствами, снижающими

артериальное давление, и/или сердечными гликозидами. Следует осторожно назначать или изменять дозу других лекарственных средств системного действия (независимо от лекарственной формы), которые могут взаимодействовать с альфа-адренергическими агонистами или влиять на их функцию, то есть агонистов или антагонистов адренергических рецепторов (например, изопреналин, празозин) при одновременном применении препарата Симбринза®.

Бринзоламид является ингибитором карбоангидразы и несмотря на местное применение всасывается в системный кровоток. При пероральном применении ингибиторов карбоангидразы сообщалось о случаях нарушения кислотно-щелочного баланса. Следует учесть возможность взаимодействия лекарственных средств при назначении пациентам препарата Симбринза®. У пациентов, которым применяют ингибиторы карбоангидразы внутрь и бринзоламид местно, существует вероятность усиления известного системного действия ингибиторов карбоангидразы. Поэтому одновременное применение пероральных ингибиторов карбоангидразы и препарата Симбринза® не рекомендуется. К изоферментам цитохрома P450, которые отвечают за метаболизм бринзоламида, принадлежат CYP3A4 (основной), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Предполагается, что ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и тролеандомицин, будут угнетать метаболизм бринзоламида посредством воздействия на CYP3A4. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ингибиторов CYP3A4. Однако накопление бринзоламида в организме маловероятно, поскольку он выводится преимущественно почками. Бринзоламид не является ингибитором изоферментов цитохрома P450.

## **Особенности применения**

Это лекарственное средство не предназначено для парентерального введения. Пациентов следует предупредить, что препарат Симбринза® не применять внутрь. Офтальмологические эффекты Исследования препарата Симбринза® с участием пациентов с закрытоугольной глаукомой не проводили, поэтому не рекомендуется применение препарата этой категории пациентов. Исследований возможного влияния бринзоламида на функцию эндотелия у пациентов с повреждениями роговицы (в частности у пациентов с низким количеством эндотелиальных клеток) не проводилось. Непосредственное изучение действия препарата на пациентов, которые пользуются контактными линзами, не проводилось, поэтому при применении бринзоламида рекомендуется тщательное наблюдение за такими пациентами, поскольку ингибиторы карбоангидразы могут влиять на гидратацию роговицы и пользование контактными линзами во

время лечения может повысить риск повреждения роговицы.

Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами с нарушениями функции роговицы, например, при сахарном диабете или дистрофии роговицы.

Пациентам, пользующимся контактными линзами, можно применять препарат Симбринза® только под наблюдением врача (см. ниже «Бензалкония хлорид»). Бримонидина тартрат может вызвать аллергические реакции со стороны органов зрения. Если наблюдаются такие реакции, лечение препаратом следует прекратить. При применении бримонидина тартрата сообщалось про реакции гиперчувствительности замедленного типа со стороны органов зрения, некоторые из них сопровождались повышенным ВГД. Исследований касающихся возможных побочных реакций при прекращении приема препарата Симбринза® не проводилось. Хотя продолжительность снижения ВГД после применения препарата Симбринза® не исследовались, ожидается, что эффект снижения ВГД после применения бринзоламида будет продолжаться 5–7 дней. Эффект снижения ВГД при применении бримонидина может длиться дольше. Системное действие Симбринза® содержит бринзоламид, ингибитор карбоангидразы сульфонамидной группы. Несмотря на то, что препарат применяют местно, он абсорбируется в системный кровоток. При местном применении могут возникнуть такие же типы побочных реакций, которые характерны для применения сульфонамидов.

Применение препарата следует прекратить при появлении признаков серьезных побочных реакций или повышенной чувствительности. Нарушения со стороны сердца У некоторых пациентов наблюдалось незначительное снижение артериального давления после применения препарата Симбринза®. Следует быть особенно осторожными при одновременном применении Симбринза® с такими лекарственными средствами, как препараты для снижения артериального давления и/или сердечные гликозиды, а также при применении пациентам с тяжелыми или нестабильными и неконтролируемыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Препарат Симбринза® следует с осторожностью назначать пациентам, страдающим депрессией, а также пациентам с церебральной или сердечной недостаточностью, феноменом Рейно, ортостатической гипотензией или облитерирующим тромбангиитом. Нарушение кислотно-щелочного баланса

При пероральном применении ингибиторов карбоангидразы сообщалось о случаях нарушения кислотно-щелочного баланса. Препарат Симбринза® содержит бринзоламид, ингибитор карбоангидразы, который, несмотря на местное применение, всасывается в системный кровоток. При местном применении препарата могут возникать побочные реакции, которые являются

типичными при пероральном применении ингибиторов карбоангидразы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Поскольку есть риск возникновения метаболического ацидоза, препарат следует применять с осторожностью пациентам с риском возникновения поражения почек. Препарат противопоказан к применению пациентам с нарушениями функции почек тяжелой степени (см. раздел «Противопоказания»). Нарушения функций печени Исследования препарата Симбринза® при лечении пациентов с нарушениями функции печени не проводили, поэтому следует быть осторожным при применении препарата этой категории пациентов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

### *Концентрация и внимание*

Пероральное применение ингибиторов карбоангидразы может нарушать способность выполнять задачи, требующие умственной активности и/или физической координации, у пациентов пожилого возраста.

Поскольку компоненты препарата Симбринза® всасываются в системный кровоток, такие реакции возможны и при местном применении препарата (см. раздел «Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами»). Бензалкония хлорид Глазные капли Симбринза® содержат бензалкония хлорид, который может вызвать раздражение глаза и, как известно, обесцвечивать мягкие контактные линзы. Следует избегать контакта с мягкими контактными линзами. Таким образом, перед применением препарата, следует предупредить пациентов про то, что необходимо снимать контактные линзы перед применением препарата Симбринза® и подождать 15 минут после закапывания, прежде чем снова надеть контактные линзы. Сообщалось, что бензалкония хлорид может вызвать точечную кератопатию и/или токсическую язвенную кератопатию. Необходимо проводить тщательный мониторинг пациентов при частом или длительном применении капель. Применение детям Безопасность и эффективность применения препарата Симбринза® детям в возрасте от 2 до 18 лет не доказаны.

Сообщалось о случаях возникновения передозировки бримонидина (включая потерю сознания, гипотензию, гипотонию, брадикардию, гипотермию, цианоз и апноэ) у новорожденных и детей младшего возраста, которым применяли бримонидин глазные капли с целью лечения врожденной глаукомы. Таким образом, препарат Симбринза® противопоказан детям до 2 лет (см. раздел «Противопоказания»). Применение препарата у детей в возрасте от 2 лет (особенно в возрасте 2-7 лет и/или масса тела которых <20 кг) не рекомендуется из-за возможности возникновения побочных реакций со стороны центральной нервной системы (см. раздел «Передозировка»).

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Препарат Симбринза® может влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Препарат Симбринза® может вызвать головокружение, утомляемость и/или сонливость, что может влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Временное помутнение зрения или другие нарушения зрения могут негативно повлиять на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

Если нечеткость зрения возникает во время закапывания, пациент должен подождать, пока зрение не восстановится, и лишь потом управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами. Пероральные ингибиторы карбоангидразы могут ухудшить способность выполнять деятельность, требующую умственной сосредоточенности и/или физической координации, у людей пожилого возраста (см. раздел «Особенности применения»).

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Беременность*

Данные по применению препарата Симбринза® беременным женщинам отсутствуют или их количество ограничено. При системном применении не было выявлено тератогенного влияния бринзоламида на крыс и кроликов. Результаты исследования перорального применения бримонидина у животных не выявили прямого вредного влияния на репродуктивную функцию. Исследования на животных показали, что Бримонидин проникает через плаценту и попадает в кровоток плода в ограниченном количестве. Поэтому не рекомендуется назначать в период беременности и женщинам репродуктивного возраста, не использующие контрацептивные средства.

### *Кормление грудью*

Неизвестно, выделяется ли препарат Симбринза® в грудное молоко при местном применении. Имеющиеся данные по фармакодинамическим свойствам и результаты токсикологических исследований у животных указывают на проникновение минимального количества бринзоламида в грудное молоко после перорального применения. Бримонидин при пероральном применении проникает в грудное молоко. Препарат Симбринза® не рекомендуется применять женщинам в период кормления грудью.

## *Репродуктивная функция*

Какого-либо влияния бринзоламида или бримонидина на репродуктивную функцию во время доклинических исследований не выявлено. Данные о влиянии препарата Симбринза® на организм человека при его местном применении отсутствуют.

## **Способ применения и дозы**

### *Дозы*

Применение взрослым, включая пациентов пожилого возраста:

Рекомендуемая доза составляет одну каплю препарата Симбринза® в пораженный глаз (глаза) 2 раза в сутки.

Применение пациентам с нарушениями функции печени и / или почек

Применение препарата Симбринза® пациентам с нарушениями функций печени не изучали, поэтому рекомендуется с осторожностью применять данный препарат для лечения этой категории пациентов (см. Раздел «Особенности применения»).

Применение препарата Симбринза® пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл / мин) или у пациентов с гиперхлоремическим ацидозом не изучались. Поскольку бринзоламид, входящий в состав препарата, а также его метаболиты выводятся преимущественно почками, применение препарата Симбринза® противопоказано этой категории пациентов (см. Раздел «Противопоказания»).

### *Применение детям*

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте от 2 до 18 лет не установлены. Данные по применению препарата у детей отсутствуют. Препарат Симбринза® не рекомендуется применять детям (см. Раздел «Особенности применения»).

Из соображений безопасности препарат Симбринза® противопоказан для лечения новорожденных и младенцев в возрасте до 2 лет (см. Раздел «Противопоказания»).

### Способ применения

*Для офтальмологического применения.*

Пациенту следует рекомендовать хорошо взболтать флакон перед применением.

Системная абсорбция снижается, если прижать в области носослезного отверстия или закрыть веки на 2 минуты. Это снижает системные побочные реакции и повышает местную активность (см. Раздел «Особенности применения»).

Чтобы предупредить загрязнение кончика капельницы и содержимого флакона, необходимо соблюдать осторожность и не касаться века или других поверхностей, кончиком флакона-капельницы.

Пациентам следует рекомендовать плотно закрывать флакон после применения капель.

Препарат Симбринза® можно одновременно использовать с другими офтальмологическими лекарственными средствами местного действия для снижения внутриглазного давления. Если местно применяется более одного офтальмологического средства, 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 одной капли в пораженный глаз (глаза) дважды 2 в сутки.

## **Дети**

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте от 2 до 18 лет не установлены. Данные по применению препарата у детей отсутствуют. Препарат Симбринза® не рекомендуется применять детям (см. Раздел «Особенности применения»).

## **Передозировка**

При передозировке препаратом Симбринза® лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим. Следует поддерживать надлежащую проходимость дыхательных путей пациента.

Из-за наличия бринзоламида в составе препарата Симбринза® могут возникать нарушения электролитного баланса, ацидоз и нарушения со стороны нервной системы. В таких случаях необходимо контролировать уровень электролитов в сыворотке крови (особенно калия) и pH крови.

Существует очень ограниченное количество данных о последствиях случайного проглатывания компонента препарата Симбринза® бримонидина взрослыми. В

настоящее время сообщалось лишь о такой неблагоприятную реакцию, как снижение артериального давления. Также сообщалось, что после эпизода гипотензии наблюдалась эффект рикошета в виде гипертензии.

Сообщалось, что при пероральном передозировке другими альфа-2-агонистов, возникают такие симптомы, как артериальная гипотензия, астения, рвота, летаргия, седативный эффект, брадикардия, аритмия, миоз, апноэ, гипотония, гипотермия, дыхательная недостаточность и судороги.

### *Применение детям*

Сообщалось о серьезных побочных эффектах у детей после случайного проглатывания бримонидина, который входит в состав препарата Симбринза®. У пациентов наблюдались симптомы угнетения функции ЦНС, обратная кома или угнетение сознания, летаргия, сонливость, гипотония, брадикардия, гипотермия, бледность, дыхательная недостаточность и апноэ, которые требовали интенсивной терапии с интубацией в случае необходимости. Сообщалось, что обычно все пациенты полностью выздоравливали в течение 6-24 часов.

### **Побочные реакции**

Во время клинических исследований препарата Симбринза® при применении дважды в день наиболее частыми побочными реакциями были гиперемия глаза и реакции аллергического типа со стороны органов зрения, которые возникали примерно в 6-7% пациентов, и дизгевзия (горький или необычный привкус во рту после закапывания препарата), которая наблюдалась у 3% пациентов. Профиль безопасности препарата Симбринза® был подобен профилю безопасности отдельных его компонентов (бринзоламид 10 мг / мл и Бримонидин 2 мг / мл).

Во время клинических исследований препарата Симбринза® в приложении 2 раза в день, а также во время клинических исследований и постмаркетингового опыта применения отдельных компонентов препарата - бринзоламида и бримонидина, сообщалось о следующие побочные реакции. Они классифицированы в соответствии с частотой их возникновения: очень часто ( $\geq 1 / 10$ ), часто (от  $\geq 1 / 100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1 / 1000$  до  $< 1/100$ ), редкие (от  $\geq 1 / 10000$  до  $< 1/1000$ ) и редкие ( $< 1/10000$ ) или частота возникновения неизвестна. В пределах каждой группы побочные реакции приведены в порядке снижения степени их тяжести.

### Таблица 2

Классы систем органов	Побочные реакции
-----------------------	------------------

Инфекции и инвазии	<p>Нечасто: назофарингит<sup>2</sup>, фарингит<sup>2</sup>, синусит<sup>2</sup></p> <p>Частота неизвестна: ринит<sup>2</sup></p>
Со стороны крови и лимфатической системы	<p>Нечасто: уменьшение количества эритроцитов<sup>2</sup>, понижение содержания хлоридов в крови<sup>2</sup></p>
Со стороны иммунной системы	<p>Нечасто: повышенная чувствительность<sup>3</sup></p>
Со стороны психики	<p>Нечасто: апатия<sup>2</sup>, депрессия<sup>2,3</sup>, угнетенное настроение<sup>1</sup>, уменьшение либидо<sup>2</sup>, ночные кошмары<sup>2</sup>, нервозность<sup>1</sup></p>
Со стороны нервной системы	<p>Часто: сонливость<sup>1</sup>, головокружения<sup>3</sup>, дисгевзия<sup>1</sup></p> <p>Нечасто: головная боль<sup>1</sup>, нарушение координации движений<sup>1</sup>, амнезия<sup>2</sup>, ухудшение памяти<sup>2</sup>, парестезия<sup>2</sup></p> <p>Очень редко: потеря сознания<sup>3</sup></p> <p>Частота неизвестна: тремор<sup>2</sup>, гипестезия<sup>2</sup>, агевзия<sup>1</sup></p>
Со стороны органов зрения	<p>Часто аллергические проявления со стороны глаз<sup>1</sup>, слезотечение<sup>1</sup>, ощущение дискомфорта в occhi<sup>1</sup>, затуманивание зрения<sup>1</sup>, нарушение зоры<sup>3</sup>, гиперемия ока<sup>1</sup>, бледность конъюнктивы<sup>1</sup></p> <p>Нечасто эрозия роговицы<sup>1</sup>, отек роговицы<sup>2</sup>, блефарит<sup>1</sup>, кератит<sup>1</sup>, на роговице<sup>1</sup>, нарушение конъюнктивы<sup>1</sup> (в виде сосочковидности<sup>1</sup>, светлостроения<sup>1</sup>, фотопсия<sup>2</sup>, отек ока<sup>2</sup>, отек века<sup>1</sup>, отек слезного мешка<sup>1</sup>, сухость ока<sup>1</sup>, выделения из ока<sup>1</sup>, снижение остроты зрения<sup>1</sup>, повышенная слезоточивость<sup>1</sup>, птеригиум<sup>2</sup>, покраснение склеры<sup>1</sup>, мейбомит<sup>2</sup>, диплопия<sup>2</sup>, повышенная чувствительность к свету<sup>2</sup>, гипестезия<sup>2</sup>, пигментация склеры<sup>2</sup>, субконъюнктивальная геморагия<sup>2</sup>, киста<sup>2</sup>, аномальная чувствительность глаз<sup>1</sup>, астеномиопия<sup>1</sup></p> <p>Очень редко увеит<sup>3</sup>, миоз<sup>3</sup></p> <p>Частота неизвестна: нарушение зрения<sup>2</sup>, мадароз<sup>2</sup></p>

Со стороны органов слуха и равновесия	Нечасто: вертиго <sup>1</sup> , шум в ушах <sup>2</sup>
Со стороны сердечной системы	Нечасто: кардио-респираторный дистресс <sup>2</sup> , стенокардия <sup>2</sup> , ощущение сердцебиения <sup>2,3</sup> , нарушение сердечного ритма <sup>2,3</sup> , брадикардия <sup>2,3</sup> , тахикардия <sup>3</sup> , гипотензия <sup>1</sup>
Со стороны сосудистой системы	Нечасто: гипотензия <sup>1</sup> Очень редко : гипертензия <sup>3</sup>
Со стороны дыхательной системы, торакальные и медиастинальные нарушения	Нечасто диспноэ <sup>2</sup> , гиперактивность бронхов <sup>2</sup> , боль в грудной клетке <sup>2</sup> , гортани <sup>2</sup> , сухость во рту <sup>1</sup> , кашель <sup>2</sup> , носовая кровь <sup>2</sup> , застойные явления в верхних дыхательных путях <sup>2</sup> , заложенность носа <sup>1</sup> , ринорея <sup>2</sup> , раздражение гортани <sup>2</sup> , носовые кровотечения <sup>1</sup> , избыточная секреция носоглоточной слизи <sup>1</sup> Частота неизвестна: астма <sup>2</sup>
Со стороны пищеварительной системы	Часто сухость во рту <sup>1</sup> Нечасто диспепсия <sup>1</sup> , эзофагит <sup>2</sup> , ощущение дискомфорта в животе <sup>2</sup> , диарея, блюванья <sup>2</sup> , нудота <sup>2</sup> , усиление перистальтики кишечника <sup>2</sup> , метеоризм <sup>2</sup> , снижение чувствительности слизистой оболочки рта <sup>2</sup> , парестезии слизистой оболочки рта <sup>1</sup>
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Частота неизвестна: отклонения от нормы показатели печеночных проб <sup>2</sup>
Со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто контактный дерматит <sup>1</sup> , крапивянка <sup>2</sup> , висцеральная макулопапулезная виспанья <sup>2</sup> , генерализованный дерматит <sup>2</sup> , алопеция <sup>2</sup> , уплотнения кожи <sup>2</sup> Частота неизвестна: отек лица <sup>3</sup> , дерматит <sup>2,3</sup> , экзема <sup>3</sup>
Со стороны скелетно- мышечной и соединительной ткани	Нечасто боль в спине <sup>2</sup> , спазмы мышц <sup>2</sup> , миалгия <sup>2</sup> Частота неизвестна: артралгия <sup>2</sup> , боль в кистях <sup>2</sup>

Со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто: боль в почках <sup>2</sup> Частота неизвестна: полакиурия <sup>2</sup>
Нарушение репродуктивной функции и функции молочной железы	Нечасто: эректильная дисфункция <sup>2</sup>
Нарушение общего и состояния, связанные с местом введения	Нечасто: боль <sup>2</sup> , дискомфорт в грудной клетке <sup>2</sup> , диссощущение тревоги <sup>2</sup> , раздражительность <sup>2</sup> , остатки л средства <sup>1</sup> Частота неизвестна: боль в грудной клетке <sup>2</sup> , периф <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Побочные реакции, которые наблюдались после применения препарата Симбринза®.

<sup>2</sup> Дополнительные побочные реакции, наблюдающиеся при применении бринзоламида монотерапии.

<sup>3</sup> Дополнительные побочные реакции, которые наблюдались при применении бримонидина моноте

#### Описание некоторых побочных реакций

Частой системной побочной реакцией после применения препарата Симбринза® была дисгевзия (3,4%). Вероятно, она была вызвана попаданием глазных капель в носоглотку через носослезный канал. Данная побочная реакция типична в основном для бринзоламида, что является компонентом препарата Симбринза®. Осторожное закрытие век или прижатия в области носослезного отверстия помогает снизить частоту появления такого побочного эффекта (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Препарат Симбринза® содержит бринзоламид, который является ингибитором сульфонамидный карбоангидразы и всасывается в системный кровоток. Побочные реакции со стороны пищеварительной и нервной систем, а также гематологические, почечные и метаболические нарушения, как правило, возникают при системном применении ингибиторов карбоангидразы. Такие же типы побочных реакций, присущих ингибиторам карбоангидразы при пероральном приеме, могут возникать и при их местном применении.

Побочные реакции, которые обычно связаны с Бримонидина, входящий в состав препарата Симбринза®, включают в себя аллергические реакции со стороны глаз, усталость и / или сонливость, сухость во рту. Применение бримонидина сопровождалось минимальным снижением артериального давления. У некоторых пациентов, которые применяли препарат Симбринза®, наблюдалось снижение артериального давления, подобное тому, что происходило при применении бримонидина монотерапии.

#### Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

После регистрации лекарственного средства важно сообщать о подозреваемых побочных реакциях. Это обеспечивает постоянный мониторинг соотношения польза / риск лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях.

#### **Срок годности**

2 года.

Срок годности после вскрытия флакона - 4 недели.

#### **Условия хранения**

Не требует особых условий хранения.

#### **Упаковка**

По 5 мл во флаконах-капельницах «дроп-тейнер». По 1 флакону в картонной коробке.

#### **Категория отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

Алкон-Куврьор/Alcon-Couvreur.

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

Рийксвег 14 В-2870 Пуурс, Бельгия / Rijksweg 14 В-2870 Puurs, Belgium.

## **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).