

Состав

действующие вещества: бримонидина тартрат, тимолола малеат;

1 мл раствора содержит бримонидин тартрат 2,0 мг; тимолола малеата 6,8 мг (в пересчете на тимолол – 5,0 мг);

другие составляющие: бензалкония хлорид; натрия дигидрофосфат, моногидрат; натрия гидрофосфат, гептагидрат; кислота хлористоводородная разбавлена; натрия гидроксид; вода для инъекций.

Лекарственная форма

Капли глазные, раствор.

Основные физико-химические свойства: прозрачная жидкость от бесцветного до желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, применяемые в офтальмологии. Противоглаукомные средства. Тимолол, комбинации. Код АТХ S01E D51.

Фармакодинамика

Механизм действия

Брионит® содержит 2 действующих вещества: бримонидина тартрат и тимолола малеат. Оба эти вещества снижают высокое внутриглазное давление (ВОГ) за счет сочетанного взаимодействия, что приводит к значительно более выраженному гипотензивному эффекту по сравнению с эффективностью каждого из компонентов в отдельности. Брионит® быстро вступает в действие.

Бримонидина тартрат – агонист альфа₂-адренорецепторов, причем он характеризуется в 1000 раз большей селективностью по отношению к альфа₂-адренорецепторам по сравнению с альфа₁-адренорецепторами. Эта селективность выражается в отсутствии мидриаза и вазоконстрикции сосудов микроциркуляторного русла.

Считается, что гипотензивное действие бримонидина обеспечивается за счет повышения оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути и снижению ее образования.

Тимолол является неселективным бета1- и бета2-адреноблокатором, не имеющим внутренней симпатомиметической активности, прямой миокардиальной ингибации или местной анестетической (мембраностабилизирующей) активности. Тимолол снижает ВГД за счет уменьшения образования внутриглазной жидкости. Точный механизм действия не установлен, возможно он связан с угнетением синтеза циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и вызывается эндогенной стимуляцией бета-адренорецепторов.

Клиническая эффективность

По результатам трех контролируемых двойных слепых клинических исследований применение бримонидина с тимололом (2 раза в сутки) приводит к клинически достоверному дополнительному снижению среднесуточных показателей ВГД по сравнению с таковым при применении тимолола (2 раза в сутки) и бримонидина (2–3 раза в сутки).

В исследовании с привлечением пациентов, у которых ВГД был недостаточно контролируем после 3-недельного подготовительного периода с применением любого препарата, дополнительное снижение средних суточных показателей ВГД на 4,5, 3,3 и 3,5 мм рт.ст. наблюдалось в течение 3 месяцев лечения с применением бримонидина с тимололом (2 раза в сутки), тимолола (2 раза в сутки) и бримонидина (2 раза в сутки) соответственно. В ходе этого исследования достоверное дополнительное снижение ВГД было продемонстрировано только по сравнению с бримонидином, а не тимололом, однако положительная тенденция заметна на всех временных промежутках. Суммарный анализ данных двух других исследований показал статистическое преимущество бримонидина с тимололом по сравнению с тимололом.

Кроме того, эффект снижения ВГД после применения бримонидина с тимололом был не ниже достигнутого при применении смежной терапии бримонидином и тимололом (оба – 2 раза в сутки).

Поддержание эффекта снижения ВГД после применения бримонидина с тимололом в течение 12 месяцев было продемонстрировано результатами двойных слепых исследований.

Фармакокинетика

Концентрацию бримонидина и тимолола в плазме здоровых добровольцев определяли в перекрестном исследовании по сравнению эффективности каждого отдельного препарата и бримонидина с тимололом. Не было статистически достоверных отличий показателей площади под кривой «концентрация-время»

(AUC) при применении бримонидина с тимололом и соответствующем лечении отдельными препаратами.

Средние значения максимальной концентрации в плазме крови (C_{\max}) бримонидина и тимолола после назначения бримонидина с тимололом составляли 0,0327 и 0,406 нг/мл соответственно.

Бримонидин

При инстиллянии 0,2% раствора в виде глазных капель концентрация бримонидина в плазме крови очень низкая. Бримонидин незначительно подвергается метаболизму в тканях глаза, связь с белками плазмы крови составляет примерно 29%. Период полувыведения ($T_{1/2}$) после местного применения в среднем составляет примерно 3 часа. После перорального применения бримонидин хорошо всасывается и быстро выводится.

Основная часть препарата (приблизительно 74% всосавшейся в системный кровоток) дозы выводится почками в виде метаболитов в течение 5 дней, неизмененный препарат в моче не обнаружен. Исследования *in vitro* на клетках печени животных и человека показали, что альдегидоксидаза и цитохром P450 в значительной степени включены в процесс метаболизма. Следовательно, системный вывод определяется прежде всего метаболизмом препарата в печени. Бримонидин образует обратную связь с меланином в тканях глаза без развития неблагоприятных эффектов. Накопление не происходит при отсутствии меланина. Бримонидин не метаболизируется в значительной степени в тканях глаза.

Тимолол

После местного применения 0,5% капель глазных пациентов, проходивших хирургическое лечение катаракты, C_{\max} тимолола в глазной жидкости была на уровне 898 нг/мл через 1 час после применения. $T_{1/2}$ тимолола в плазме крови составляет около 7 часов. Тимолол незначительно связывается с белками плазмы крови. Тимолол частично метаболизируется в печени, выводится активное вещество и его метаболиты почками.

Доклинические данные по безопасности

Глазный и системный профили безопасности отдельных компонент хорошо изучены. Доклинические данные не выявили особой опасности для человека в традиционных фармакологических исследованиях безопасности отдельных компонентов, повторной токсичности дозы, генотоксичности и канцерогенности. Дополнительные исследования токсичности повторной дозы с применением бримонидина с тимололом показали отсутствие опасности для человека.

Бримонидин

Бримонидина тартрат не проявлял тератогенного эффекта у животных, однако приводил к выкидышам у кроликов и к уменьшению постнатального роста у крыс при системных дозах, которые примерно в 37 и 134 раза соответственно выше, чем вводились людям во время лечения.

Тимолол

В исследованиях на животных бета-адреноблокаторы показали способность к снижению тока пуповинной крови, уменьшению роста плода, задержке оссификации и росту случаев гибели плода и новорожденных, однако при отсутствии тератогенности. При применении тимолола эмбриотоксичность (резорбция) у кроликов и фетотоксичность (задержка оссификации) у крыс были обнаружены при высоких дозах, предназначенных для матери. Исследования тератогенности на мышах, крысах и кроликах при применении пероральных доз тимолола, в 4200 раз выше ежедневных доз бримонидина с тимололом для человека, показали отсутствие врожденных аномалий.

Показания

Снижение внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с хронической открытоугольной глаукомой и внутриглазной гипертензией при недостаточной эффективности бета-адреноблокаторов местного применения.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Повышенная реактивность дыхательных путей, включая бронхиальную астму и случаи бронхообструкции, в том числе в анамнезе, тяжелые хронические обструктивные заболевания легких.

Синусовая брадикардия, синдром дисфункции синусового узла, атриовентрикулярная блокада, блокада II-III степеней без имплантированного искусственного водителя ритма сердца, сердечная недостаточность, кардиогенный шок.

Сопутствующая терапия ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), антидепрессантами, влияющими на норадренергическую передачу (трициклические антидепрессанты и миансерин).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Специальных исследований по изучению лекарственного взаимодействия бримонидина с тимололом не проводили. Однако следует учитывать возможность усиления эффекта лекарственных средств, ингибирующих центральную нервную систему (алкоголь, барбитураты, производные опиума, седативные препараты или общие анестетики), при одновременном применении с бримонидином и тимололом.

Сообщалось о потенцировании эффектов одновременного применения глазных капель, содержащих тимолол, и блокаторов медленных кальциевых каналов, бета-адреноблокаторов, антиаритмических препаратов (включая амиодарон), сердечных гликозидов, парасимпатомиметиков или гуанетидина или проявления. Также после применения бримонидина в очень редких случаях (<1/10000) сообщалось о снижении АД. В связи с этим необходимо с осторожностью применять Брионит® с препаратами, оказывающими системное гипотензивное действие.

При одновременном применении офтальмологических бета-адреноблокаторов и адреналина (эпинефрин) возможно развитие мириаза.

Бета-адреноблокаторы могут усиливать гипогликемический эффект антидиабетических препаратов. Они могут также маскировать признаки и симптомы гипогликемии (см. «Особенности применения»).

Гипертензивная реакция на внезапное отлучение клонидина может усилиться на фоне применения бета-адреноблокаторов.

Возможно усиление системного эффекта бета-адреноблокаторов (снижение ЧСС, депрессия) при одновременном применении ингибиторов CYP2D6 (хинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимолола.

Одновременное применение бета-адреноблокаторов с лекарственными средствами для общей анестезии может скрывать компенсаторную тахикардию и повышать риск артериальной гипотензии (см. особенности применения), поэтому врачу-анестезиологу необходимо предупреждать о применении пациентом препарата Брионит®.

С осторожностью следует применять препарат Брионит® одновременно с рентгеноконтрастными йодовыми препаратами и при внутривенном введении лидокаина.

Циметидин, гидралазин, этиловый спирт могут повышать концентрацию тимолола в плазме крови.

Необходимо с осторожностью применять лекарственные средства, влияющие на метаболизм и усвоение циркулирующих катехоламинов, хлорпромазина, метилфенидата, резерпина, поскольку нет данных о циркулирующих катехоламинах после применения препарата Брионит®.

С осторожностью следует назначать (или изменять дозу) сопутствующие препараты системного действия (независимо от фармацевтической формы), которые могут взаимодействовать с альфа-адренергическими агонистами или нарушать их активность. Например, агонисты или антагонисты адренергических рецепторов (изопреналин, празозин).

Хотя специальных исследований по изучению лекарственного взаимодействия бримонидина с тимололом не проводили, существует теоретическая возможность усиления аддитивного эффекта снижения внутриглазного давления при применении с простамидами, простагландинами, ингибиторами карбоангидразы и пилокарпином.

Бримонидин противопоказан при сопутствующем приеме ингибиторов МАО и при применении антидепрессантов, влияющих на норадренергическую нейротрансмиссию (например, трициклические антидепрессанты и миазерин). Больным, получавшим ингибиторы МАО, лечение препаратом Брионит® можно назначать через 14 дней после отмены ингибитора МАО.

Особенности применения

Во избежание инфицирования глаз и загрязнения глазных капель следует избегать контакта наконечника капельницы с любыми поверхностями.

В ходе клинических исследований у некоторых пациентов наблюдались глазные аллергические реакции (аллергический конъюнктивит и аллергический блефарит). Аллергический конъюнктивит выявляли у 5,2% пациентов с типичным началом между 3 и 9 месяцами. В общей сложности 3,1% пациентов прекратили принимать препарат. Об аллергическом блефарите сообщали редко (< 1%). При выявлении аллергической реакции лечение препаратом Брионит® нужно прекратить.

О гиперчувствительности замедленного типа сообщалось при применении 0,2% раствора бримонидина тартрата, причем некоторые из случаев были связаны с повышенным внутриглазным давлением.

Как и все офтальмологические препараты, применяемые местно, Брионит® может абсорбироваться системно. Не наблюдается повышения системной абсорбции отдельных активных веществ. Из-за наличия бета-адренергического компонента, тимолола, наблюдаются такие же типы побочных реакций, что и при применении системных бета-адреноблокаторов. Частота возникновения системной побочной реакции при местном применении была ниже, чем при системном применении. Относительно снижения системной абсорбции см. См. раздел «Способ применения и дозы».

Сердечные расстройства.

После лечения тимололом редко сообщалось о сердечных расстройствах, в т. ч. с летальным исходом, связанным с сердечной недостаточностью. Пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, ишемическая болезнь сердца, стенокардия Принцметала и сердечная недостаточность) и при гипотензивной терапии с применением бета-адреноблокаторов следует тщательно обследовать и рассмотреть возможность терапии лекарственными средствами с другими действующими веществами. Пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями следует обследовать наличие признаков ухудшения данных заболеваний и побочных реакций.

Из-за негативного влияния на длительность проведения возбуждения бета-адреноблокаторы следует с осторожностью назначать пациентам с блокадой сердца I степени.

Как и при применении системных бета-адреноблокаторов, в случае необходимости прекращения терапии препаратом Брионит® пациентам с ишемической болезнью сердца лечение отменяют постепенно, чтобы избежать развития нарушений ритма сердца, инфаркта миокарда и внезапного летального исхода.

Сосудистые расстройства.

Пациентам с тяжелыми нарушениями периферического кровообращения (например, тяжелые формы болезни Рейно или синдром Рейно) препарат следует назначать с осторожностью.

Дыхательные расстройства.

Дыхательные расстройства, в том числе летальный случай из-за бронхоспазма, наблюдались у пациентов, больных бронхиальной астмой, после назначения некоторых офтальмологических бета-адреноблокаторов.

С осторожностью применять препарат Брионит® пациентам с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ) умеренной/средней степени и применять его только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

Гипогликемия/сахарный диабет.

С осторожностью применять бета-адреноблокаторы пациентам, склонным к спонтанной гипогликемии, или пациентам с лабильным сахарным диабетом, поскольку бета-адреноблокаторы могут маскировать признаки и симптомы острой гипогликемии.

Гипертиреоз.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать признаки и симптомы гипертиреоза.

С осторожностью следует применять препарат Брионит® пациентам с метаболическим ацидозом и феохромоцитомой (без предварительного лечения).

Заболевание роговицы.

Офтальмологические бета-адреноблокаторы могут вызвать сухость глаз. Следует с осторожностью назначать пациентам с заболеваниями роговицы глаза.

Применение с другими бета-адреноблокаторами.

Влияние на внутриглазное давление или известные эффекты системных бета-адреноблокаторов могут усиливаться при применении тимолола пациентам, которые уже принимают другой системный бета-адреноблокатор. Следует тщательно контролировать реакцию на лечение у пациентов. Применение двух местных бета-адреноблокаторов не рекомендуется.

Анафилактические реакции.

На фоне лечения препаратом бета-адреноблокаторов у больных с атопией или сложными анафилактическими реакциями на различные аллергены в анамнезе возможно увеличение реакции при повторном введении таких аллергенов и отсутствие эффекта от введения адреналина в обычных дозах.

Отслоение сетчатки глаза.

Сообщалось об отслоении сетчатки глаза при применении препаратов, снижающих накопление внутриглазной жидкости (например тимолола, ацетазоламида), после фильтрационного хирургического лечения глаукомы.

Анестезия.

Офтальмологические бета-адреноблокаторы могут блокировать эффект бета-агонистов, например, адреналина. Необходимо предупредить врача-анестезиолога о применении тимолола перед предстоящей операцией.

Печеночная/почечная недостаточность.

Применение препарата в данной группе пациентов недостаточно изучено, поэтому следует с осторожностью применять его больным с печеночной/почечной недостаточностью.

У больных с тяжелыми нарушениями функции почек, находящихся на гемодиализе, лечение тимололом сопровождалось выраженным снижением АД.

Вспомогательное вещество бензалкония хлорид, содержащееся в препарате Брионит® , может вызвать раздражение слизистой глаз.

Перед инстилляцией необходимо снять контактные линзы, снова их можно надеть через 15 минут.

Известно, что бензалкония хлорид обесцвечивает мягкие контактные линзы. Следует избегать контакта с мягкими контактными линзами.

Препарат Брионит® не изучался у пациентов с закрытоугольной глаукомой.

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

Бримонидин с тимололом оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. На фоне применения препарата Брионит® возможно кратковременное нарушение зрения (нечеткость), развитие слабости и сонливости, которые ухудшают скорость реакций. При возникновении указанной симптоматики следует воздержаться от видов деятельности, требующих особого внимания.

Применение в период беременности или кормления грудью

Контролируемые исследования по изучению применения бримонидина с тимололом беременным не проводили, поэтому противопоказано применение препарата в период беременности.

Тимолол проникает в грудное молоко, поэтому применение препарата Брионит® в период кормления грудью противопоказано.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза для взрослых, включая больных пожилого возраста

По 1 капле препарата Брионит[®] закапывать в конъюнктивальный мешок пораженного глаза 2 раза в сутки с интервалом 12 часов. Если применять 2 или более офтальмологических препаратов, необходимо делать 5-минутный перерыв между инстилляциями.

Как и при применении других глазных капель, для снижения возможной системной абсорбции рекомендуется кратковременное нажатие на слезный мешок в месте его проекции возле внутреннего угла глаза или соединение век на 2 минуты.

Это следует делать сразу после инстилляцией каждой капли с целью снижения системных побочных эффектов и усиления местного действия.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Брионит[®] детям не установлены, поэтому его нельзя применять в педиатрической практике.

Передозировка

Редко сообщалось о передозировке бримонидина с тимололом у людей, которое не привело к возникновению побочных реакций. Лечение передозировки включает поддерживающую и симптоматическую терапию. Следует поддерживать дыхание пациента.

Бримонидин

Передозировка при местном применении.

Наблюдались случаи, которые уже указаны в разделе «Побочные реакции».

Передозировка при случайном приеме внутрь (взрослые).

Имеется очень ограниченная информация относительно случайной передозировки бримонидина у взрослых. Зафиксирован лишь один случай передозировки, в результате которого наблюдалась артериальная гипотензия. Сообщалось, что после эпизода артериальной гипотензии наблюдалась рикошетная гипертензия.

При передозировке, вызванной препаратами группы альфа₂-адреномиметиков, сообщалось о таких симптомах: снижение артериального давления, астения, рвота, сонливость, седативный эффект, брадикардия, аритмия, миоз, апноэ,

гипотермия, угнетение дыхания, судороги.

Тимолол

Симптомы общей передозировки тимолола подобны тем, которые наблюдаются при применении системных бета-адреноблокаторов: брадикардия, снижение артериального давления, бронхоспазм, головная боль, головокружение, остановка сердца.

Тимолол полностью не выводится при гемодиализе.

Побочные реакции

Наиболее частыми побочными эффектами были гиперемия конъюнктивы глаза (примерно 15 % больных) и чувство жжения слизистой оболочки глаза (примерно 11 % больных) на основании данных 12-месячного клинического исследования. В большинстве случаев выраженность указанных симптомов была слабой, отмена терапии была необходима лишь в 3,4 % и 0,5 % случаев соответственно.

Сообщалось о таких побочных эффектах с учетом частоты возникновения: *очень часто* ($> 1/10$); *часто* ($> 1/100, < 1/10$); *нечасто* ($> 1/1000, < 1/100$); *редко* ($> 1/10000, < 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$).

Со стороны органов зрения:

- *очень часто* – гиперемия конъюнктивы глаза, ощущение жжения;
- *часто* – острая жгучая или колющая боль в глазу, аллергический конъюнктивит, эрозия роговицы, поверхностный кератит, зуд кожи, фолликулит конъюнктивы, нарушение зрения, блефарит, эпифора, сухость слизистой оболочки глаза, выделения из глаза, боль, раздражение слизистой оболочки глаза, ощущение инородного тела;
- *нечасто* – снижение остроты зрения, отек конъюнктивы, фолликулярный конъюнктивит, аллергический блефарит, конъюнктивит, плавающие преципитаты в стекловидном теле, астиопия, фотофобия, гипертрофия папиллярных мышц глаза, болезненность, бледность конъюнктивы, отек роговицы, инфильтраты роговицы, разрыв стекловидного тела.

Со стороны психики:

- *часто* – депрессия.

Со стороны нервной системы:

- *часто* – сонливость, головная боль;

- *нечасто* – головокружение, синкопе.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- *часто* – артериальная гипертензия;
- *нечасто* – застойная сердечная недостаточность, нарушения сердцебиения.

Со стороны дыхательной системы:

- *нечасто* – ринит, сухость слизистой оболочки носа.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

- *часто* – сухость слизистой полости рта;
- *нечасто* – нарушение вкуса, тошнота, диарея.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:

- *часто* – отек век, зуд кожи век, эритема века;
- *нечасто* – аллергический контактный дерматит.

Общие нарушения и нарушения в месте введения:

- *часто* – астенические состояния.

В пострегистрационный период бримонидина с тимололом дополнительно сообщалось о нижеприведенных побочных эффектах:

Со стороны органов зрения:

- *частота неизвестна* – нечеткость зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- *частота неизвестна* – аритмия, брадикардия, тахикардия, артериальная гипотензия.

Со стороны кожи:

- *частота неизвестна* – покраснение кожи лица.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении одного из действующих веществ, возникновение которых не исключается при применении препарата Брионит:

Бримонидин

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность.

Со стороны органов зрения: ирит, иридоциклит (передний увеит), миоз.

Со стороны психики: бессонница.

Со стороны дыхательной системы: воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, одышка.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: желудочно-кишечные симптомы.

Общие нарушения и нарушения в месте введения: системные аллергические реакции.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: кожные реакции, в том числе покраснение кожи, отек кожи лица, зуд, сыпь и вазодилатация.

В случаях применения бримонидина в комплексе с другими препаратами для лечения врожденной глаукомы сообщалось о таких симптомах передозировки бримонидина, как обморок, вялость, сонливость, артериальная гипотензия, гипотония, брадикардия, гипотермия, цианоз, бледность, угнетение дыхания и апноэ у новорожденных и детей до 2 лет, которым применяли бримонидин.

Сообщалось о высокой частоте и тяжелой степени сонливости у детей старше 2 лет, особенно у детей 2–7 лет и детей с массой тела ≤ 20 кг.

Тимолол

Подобно другим местным офтальмологическим препаратам, препарат Брионит (бримонидина тартрат/тимолол) попадает в системный кровоток. Абсорбция тимолола может вызвать побочные эффекты, подобные тем, которые наблюдаются при применении других бета-адреноблокаторов системного действия. Частота системных побочных эффектов после местного применения ниже, чем при системном применении.

При применении офтальмологических бета-адреноблокаторов наблюдались дополнительные побочные реакции, потенциально существует возможность их возникновения при применении препарата Брионит:

Со стороны иммунной системы: системные аллергические реакции, в том числе отек Квинке, крапивница, локализованная и генерализованная сыпь, зуд, анафилактические реакции, системная красная волчанка.

Со стороны эндокринной системы: гипогликемия, маскировка симптомов гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом.

Со стороны органов зрения: признаки и симптомы раздражения глаз (ощущение жжения, острой боли, зуд, слезотечение, покраснение), блефарит, размытость зрения, ощущение сухости глаз, кератит, снижение чувствительности роговицы, диплопия, птоз, разрыв сосудистой оболочки (после фильтрационного хирургического лечения), эрозия роговицы, цистовидный макулярный отек, псевдопемфигоид, конъюнктивит.

Со стороны психики/нервной системы: потеря сознания, головокружение, головная боль, бессонница, кошмарные сновидения, потеря памяти, нарушения мозгового кровообращения, ухудшение симптомов миастении гравис, парестезия, ишемия головного мозга, изменение поведения и психические расстройства, включая смущение, галлюцинации, беспокойство, дезориентацию, нервозность.

Со стороны органов слуха: звон в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, ощущение сердцебиения, застойная сердечная недостаточность, боль в груди, атриовентрикулярная блокада сердца, сердечная недостаточность, блокада сердца, остановка сердца, аритмия, ишемия головного мозга, инсульт, перемежающаяся хромота, отеки, отек легких, ухудшение стенокардии, артериальная гипотензия, синдром Рейно, похолодание конечностей, потеря сознания.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм (преимущественно у больных с бронхоспастическими заболеваниями в анамнезе), одышка, кашель, дыхательная недостаточность, заложенность носа, инфекции верхних дыхательных путей.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, дисгевзия, тошнота, ощущение сухости во рту, диспепсия, рвота, боль в животе, анорексия.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: алопеция, псориазоподобные высыпания или обострение псориаза, кожные высыпания.

Со стороны опорно-двигательного аппарата, соединительной и костной ткани: миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: болезнь Пейрони, периферические отеки.

Со стороны половых органов: половая дисфункция, снижение либидо, ретроперитонеальный фиброз.

Другие: астения/повышенная утомляемость.

Побочные реакции на капли глазные, содержащие фосфаты.

Очень редко сообщалось о случаях кальцификации роговицы, связанной с применением глазных капель, содержащих фосфаты, у пациентов со значительно поврежденной роговицей.

Срок годности

2 года.

Срок годности препарата после первого вскрытия первичной упаковки – 28 дней.

Условия хранения

Для лекарственного средства не предусмотрены специальные условия хранения. Препарат хранить в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 5 мл во флаконе. 1 флакон в пачке

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

АО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

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

Источник инструкции

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