Состав

действующие вещества: бринзоламид, тимолол малеат;

1 мл суспензии содержит бринзоламида 10 мг, тимолола малеата (в пересчете на 100% вещество) 6,84 мг, что эквивалентно тимололу 5 мг;

другие составляющие: тилоксапол, карбомер, динатрия эдетат, бензалкония хлорид, маннит (Е 421), натрия хлорид, 1 М раствор натрия гидроксида, 1 М раствор кислоты хлористоводородной, вода для инъекций.

Лекарственная форма

Капли глазные.

Основные физико-химические свойства: белая или белая однородная суспензия.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, применяемые в офтальмологии. Антиглаукомные препараты и миотические средства. β-блокаторы. Код АТХ S01E D51.

Фармакодинамика

Механизм действия

Глазные капли Бризотон® содержат два активных вещества: бринзоламид и тимолола малеат. Эти два компонента снижают повышенное внутриглазное давление (ВГД) путем уменьшения секреции внутриглазной жидкости, но делают это с помощью различных механизмов действия. Комбинированный эффект этих двух активных веществ приводит к дополнительному уменьшению ВГД по сравнению с эффектом, который достигается при применении любого из этих компонентов в отдельности.

Бринзоламид – сильнодействующий ингибитор карбоангидразы II (КА II) человека, доминирующего изофермента глаза. Угнетение карбоангидразы в цилиарных отростках глаза снижает выделение внутриглазной жидкости, главным образом за счет замедления образования ионов бикарбоната с последующим уменьшением транспортировки натрия и жидкости.

Тимолол – это неселективный блокатор β-адренергических рецепторов, не имеющий внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активности, а также непосредственного угнетающего действия на миокард.

Тонография и флуорофотометрические исследования у людей подтвердили, что основное его действие связано с понижением образования внутриглазной жидкости и небольшим увеличением ее оттока.

Фармакодинамическое действие

Клинические эффекты

В клиническом исследовании у пациентов с открытоугловой глаукомой или глазной гипертензией, которые имели среднее значение ВГД от 25 до 27 мм рт. ст., среднее снижение ВГД при применении комбинации бринзоламида/тимолола в глазных каплях дважды в сутки составляло от 7 до 9 мм рт. ст; среднее снижение ВГД при применении дорзоламида 20 мг/мл + тимолол 5 мг/мл не превышало аналогичного эффекта при применении комбинации бринзоламида/тимолола.

В другом клиническом исследовании у пациентов с открытоугловой глаукомой или глазной гипертензией со средним значением ВГД от 25 до 27 мм рт. ст. среднее снижение ВГД при применении комбинации бринзоламида/тимолола в глазных каплях дважды в сутки от 7 до 9 мм рт. ст., что на 3 мм рт. ст. превышало эффект при применении бринзоламида 10 мг/мл дважды в сутки и 2 мм рт. ст. − эффект при применении тимолола 5 мг/мл дважды в сутки. Наблюдалось статистически значимое снижение среднего значения ВГД по сравнению с применением бринзоламида и тимолола в течение исследования.

В трех контролируемых клинических исследованиях глазной дискомфорт после инстилляции комбинации бринзоламида/тимолола в глазных каплях был значительно меньше, чем при применении дорзоламида 20 мг/мл + тимолол 5 мг/мл.

Фармакокинетика

Абсорбция

После местного применения глаз бринзоламид и тимолол абсорбируются через роговицу в системный кровоток. В фармакокинетическом исследовании здоровые добровольцы принимали перорально бринзоламид по 1 мг дважды в сутки в течение 2 недель, чтобы сократить время достижения стабильной концентрации перед началом применения комбинации бринзоламида/тимолола в глазных каплях. После применения комбинации бринзоламида/тимолола в глазных каплях дважды в сутки в течение 13 недель концентрация бринзоламида в красных кровяных тельцах (ЧКТ) в среднем составляла 18,8±3,29 мкМ, 18,1±2,68 мкМ и 18,4 ± 3,01 мкМ соответственно через 4, 10 и 15 недель, указывая на то,

что в ЧКТ поддерживается стабильная концентрация бринзоламида.

При достижении стабильных концентраций после применения комбинации бринзоламида/тимолола в глазных каплях среднее значение максимальной концентрации (Cmax) тимолола в плазме крови и значение концентрация-время ($AUC_{0\text{-}12часов}$) составляли соответственно на 27% и 28% меньше (C_{max}: 0,824±0,453 /мл;$AUC_{0\text{-}12часов}$: 4,71 ± 4,29 нг·г/мл) по сравнению с применением тимолола 5 мг/мл (C_{max}:1,13 ± 0,494 нг/мл; $AUC_{0\text{-}12часов}$: 6,58 ± 3, 18 нг·г/мл). Низкое системное влияние тимолола после применения комбинации бринзоламида/тимолола в глазных каплях не является клинически значимым. После применения комбинации бринзоламида/тимолола в глазных каплях среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) тимолола в плазме крови достигалось через 0,79±0,45 часа.

Распределение

Связывание бринзоламида с белком плазмы крови умеренное (приблизительно 60%). Благодаря своему высокому родству с КА-II и несколько меньшей степени – с КА-I бринзоламид проникает в ЧКТ. Его активный метаболит N-дезетилбринзоламид также аккумулируется в ЧКТ, где преимущественно связывается с КА-I. Родство бринзоламида и метаболита с красными кровяными тельцами и КА ткани приводит к низкой концентрации в плазме крови.

Данные по распределению в тканях глаза у кроликов показали, что тимолол может быть количественно определен во внутриглазной жидкости в течение 48 часов после применения комбинации бринзоламида/тимолола в глазных каплях. При достижении стабильной концентрации тимолол может быть определен в плазме крови в течение 12 часов после применения комбинации бринзоламида/тимолола в глазных каплях.

Метаболизм

Пути метаболизма бринзоламида включают в себя N-деалкилирование, O-деалкилирование и окисление его N-пропиловой боковой цепи. N-дезетилбринзоламид является главным метаболитом бринзоламида, который образуется у людей, который также связывается с КА-I в присутствии бринзоламида и аккумулируется в ЧКТ. Исследования in vitro продемонстрировали, что метаболизм бринзоламида главным образом связан с CYP3A4, а также по меньшей мере с четырьмя другими изоферментами (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9).

Тимолол метаболизируется двумя способами. Первый путь связан с образованием этаноламиновой боковой цепи в тиодиазольном кольце, а другой

связан с образованием этанольной боковой цепи в морфолиназоте и второй подобной боковой цепи с карбонильной группой, смежной с азотом. Метаболизм тимолола связан главным образом с CYP2D6.

Экскреция

Бринзоламид выводится преимущественно почками (около 60%). Около 20% дозы обнаружено в моче в форме метаболита. Бринзоламид и N-дезетилбринзоламид являются основными компонентами, обнаруженными в моче вместе со следами метаболитов N-дезметоксипропила и O-дезметила (< 1%).

Тимолол и его метаболиты в основном выводятся почками. Приблизительно 20% дозы тимолола выводится с мочой в неизмененном виде, а остаток выводится с мочой в форме метаболитов. Период полувыведения тимолола из плазмы крови t1/2 составляет 4,8 ч после применения комбинации бринзоламида/тимолола в глазных каплях.

Доклинические данные по безопасности

Бринзоламид

Доклинические данные указывают, что нет какого-либо риска для человека при применении бринзоламида, о чем свидетельствуют фармакологические исследования безопасности, исследования токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала.

В ходе исследований токсичности на кролях при введении пероральных доз бринзоламида до 6 мг/кг/сут (в 214 раз больше рекомендованной ежедневной клинической дозы, составляющей 28 мкг/кг/сут) не было выявлено какого-либо влияния на развитие плода, несмотря на значительное токсическое воздействие на самку. Аналогичные исследования на крысах выявили незначительное уменьшение осификации костей черепа и грудины плода у самок, получавших бринзоламид в количестве 18 мг/кг/сут (в 642 раза больше рекомендованной ежедневной клинической дозы). Но у самок, получавших 6 мг/кг/сут, этого эффекта не наблюдалось. Эти результаты были получены при дозах, вызванных метаболическим ацидозом с уменьшением прироста массы тела самок и уменьшением массы плода. Наблюдалось зависимое от дозы снижение массы плода у самок, которые получали бринзоламид перорально: от незначительного снижения (приблизительно 5-6%) при дозе 2 мг/кг/сутки до примерно 14% при дозе 18 мг/кг/сутки. Во время лактации при применении 5 мг/кг/сут побочного действия на плод не наблюдалось.

Тимолол

Доклинические данные указывают, что нет какого-либо риска для человека при применении тимолола, о чем свидетельствуют фармакологические исследования безопасности, исследования токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала. Исследования токсического воздействия тимолола на репродуктивную функцию показали замедленную осификацию плода у крыс при отсутствии побочных эффектов в постнатальном периоде (при дозе 50 мг/кг/сут, что в 3500 раз превышает ежедневную клиническую дозу 14 мкг/кг/сут кроликов (при введении дозы 90 мг/кг/сут, что в 6400 раз превышает ежедневную клиническую дозу).

Показания

Снижение внутриглазного давления у взрослых пациентов с открытоугловой глаукомой или глазной гипертензией, у которых применение монотерапии не привело к достаточному снижению внутриглазного давления.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующим веществам или любым вспомогательным веществам препарата.

Повышенная чувствительность к другим β-блокаторам.

Повышенная чувствительность к сульфонамидам (см. «Особенности применения»).

Состояния, сопровождающиеся гиперреактивностью дыхательных путей, включая бронхиальную астму или бронхиальную астму в анамнезе, тяжелое хроническое обструктивное заболевание легких.

Синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синоаурикулярная блокада, атриовентрикулярная блокада II или III степени, не контролируемая кардиостимулятором.

Выражена сердечная недостаточность, кардиогенный шок.

Тяжелый аллергический ринит.

Гиперхлоремический ацидоз (см. «Способ применения и дозы»).

Тяжелая почечная недостаточность.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Исследований глазных капель Бризотон® относительно их взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводили.

Хотя глазные капли Бризотон®, содержащие бринзоламид, ингибитор карбоангидразы, следует применять местно, препарат абсорбируется системно. При пероральном применении ингибиторов карбоангидразы сообщали о нарушении кислотно-щелочного баланса. У пациентов, применяющих глазные капли Бризотон®, следует учитывать такое проявление взаимодействия.

Существует вероятность возникновения аддитивного эффекта к уже известным системным эффектам ингибиторов карбоангидразы у пациентов, принимающих ингибиторы карбоангидразы перорально и глазные капли бринзоламида. Одновременное применение глазных капель, содержащих бринзоламид, и пероральных ингибиторов карбоангидразы не рекомендуется.

Изоферменты цитохрома P450, отвечающие за метаболизм бринзоламида, включают CYP3A4 (основной), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Ожидается, что ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и тролеандомицин, будут ингибировать метаболизм бринзоламида, связанный с изоферментом CYP3A4. Следует соблюдать осторожность при сопутствующем применении ингибиторов CYP3A4. Однако накопление бринзоламида маловероятно, поскольку он преимущественно выводится почками. Бринзоламид не является ингибитором изофермента цитохрома P450.

Существует вероятность возникновения аддитивных эффектов, приводящих к артериальной гипотензии и/или выраженной брадикардии при применении глазных капель, содержащих β-блокаторы одновременно с пероральными или внутривенными блокаторами кальциевых каналов (дилтиазем), β-блокаторами, антиаритмическими средствами. наперстянки, парасимпатомиметиками, гуанетидином и резерпином.

β-блокаторы могут снижать чувствительность к адреналину при лечении анафилактических реакций. Особенно осторожными следует быть пациентам с атопией или анафилаксией в анамнезе (см. раздел «Особенности применения»).

При приеме β-блокаторов может усиливаться гипертензивная реакция при внезапном прекращении применения клонидина. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении глазных капель Бризотон® и клонидина.

Об усилении системного действия β-блокаторов (например, снижение частоты сердечных сокращений, депрессию) сообщали во время комбинированного лечения ингибиторами CYP2D6 (например, квинидином, флуоксетином,

пароксетином) и тимололом. Рекомендуется применять комбинации с осторожностью.

β-блокаторы могут усиливать гипогликемический эффект противодиабетических средств. β-блокаторы могут маскировать признаки и симптомы гипогликемии (см. раздел «Особенности применения»).

Иногда сообщалось о возникновении мидриаза при одновременном применении офтальмологических β-блокаторов и адреналина (эпинефрина).

Особенности применения

Системные эффекты

Бринзоламид и тимолол абсорбируются системно. Из-за наличия β-адренергического активного компонента тимолола при применении препарата могут возникнуть те же нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, легких и другие побочные реакции, что и при системном применении блокаторов β-адренергических рецепторов. Частота возникновения системных побочных реакций при местном офтальмологическом применении ниже, чем при системном применении. Чтобы уменьшить системную абсорбцию, см. См. раздел «Способ применения и дозы».

Поскольку препарат абсорбируется системно, у пациентов, применяющих глазные капли Бризотон®, возможно возникновение реакций гиперчувствительности, которые присущи всем производным сульфонамидов.

Нарушения со стороны сердца.

β-блокаторы следует применять с осторожностью пациентам с кардиоваскулярными заболеваниями (например, ишемическая болезнь сердца, стенокардия Принцметала и сердечная недостаточность), гипотензией и при необходимости рассмотреть возможность лечения другими препаратами. Следует внимательно наблюдать за пациентами с кардиоваскулярными заболеваниями, чтобы не упустить симптомов ухудшения этих заболеваний и побочных реакций.

Вследствие негативного воздействия на время проведения импульса β-блокаторы следует с осторожностью назначать только пациентам с первой степенью блокады сердца.

Сосудистые нарушения

Лечить пациентов с тяжелыми нарушениями/болезнями периферического кровообращения (например, тяжелые формы болезни Рейно или синдром Рейно) необходимо с осторожностью.

Гипертиреоидизм

β-блокаторы могут маскировать симптомы гипертиреоидизма.

Мышечная слабость

Сообщалось об усилении проявлений мышечной слабости, связанной с миастеничными симптомами (например, диплопия, птоз и общая слабость), которые проявлялись при применении блокаторов β-адренергических рецепторов.

Нарушения функции органов дыхания

Сообщалось о реакциях со стороны дыхательной системы, в том числе летального исхода, из-за возникновения бронхоспазма у пациентов с астмой после применения некоторых блокаторов β-адренергических рецепторов для местного офтальмологического применения.

Глазные капли Бризотон® следует применять с осторожностью пациентам с легкой/умеренной степенью хронического обструктивного заболевания легких (ХОБЛ) и только тогда, когда потенциальная польза превышает потенциальный риск.

Гипогликемия/диабет

Блокаторы β-адренергических рецепторов следует применять с осторожностью пациентам, склонным к спонтанной гипогликемии или больным декомпенсированным диабетом, поскольку блокаторы β-адренорецепторов могут маскировать симптомы и признаки острой гипогликемии.

Нарушение кислотно-щелочного баланса

Глазные капли Бризотон® содержат бринзоламид, являющийся сульфонамидом. При местном применении могут возникать такие же нежелательные реакции, что и при применении сульфонамидов. Сообщалось о нарушении кислотно-щелочного баланса при пероральном применении ингибиторов карбоангидразы. Поскольку есть риск возникновения метаболического ацидоза, препарат следует применять с осторожностью пациентам с риском поражения почек. В случае симптомов серьезных реакций или повышенной чувствительности применение препарата следует прекратить.

Умственная активность

Пероральные ингибиторы карбоангидразы могут ухудшить способность выполнять деятельность, требующую умственной активности и/или физической координации. Глазные капли Бризотон® абсорбируются системно, и таким образом указанные эффекты могут возникать и при местном применении капель.

Анафилактические реакции

При применении β-адренергических блокаторов пациенты с атопией в анамнезе или тяжелыми анафилактическими реакциями на различные аллергены в анамнезе могут более активно реагировать на повторные попадания этих аллергенов и не реагировать на обычные дозы адреналина, применяемые для лечения анафилактических реакций.

Отслойка сосудистой оболочки глаза

Сообщалось об отслоении сосудистой оболочки глаза при лечении, которое было направлено на снижение секреции внутриглазной жидкости (например тимолол, ацетазоламид) после трабекулотомии.

Хирургическая анестезия

При местном применении блокаторы β-адренергических рецепторов могут блокировать системные бета-агонистические эффекты, например адреналина. Если пациенту назначен тимолол, анестезиолог должен быть проинформирован об этом.

Одновременное применение

Воздействие на внутриглазное давление или известные системные эффекты β-блокаторов могут усиливаться при применении тимолола пациентам, уже получающим системные β-блокаторы. Следует тщательно наблюдать следующих пациентов. Применение двух местных β-блокаторов или двух ингибиторов карбоангидразы местно не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Существует вероятность возникновения аддитивного эффекта к уже известным системным эффектам ингибиторов карбоангидразы у пациентов, принимающих ингибиторы карбоангидразы перорально и глазные капли Бризотон®. Сопутствующее применение глазных капель Бризотон® и пероральных ингибиторов карбоангидразы не исследовалось и поэтому не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Офтальмологические эффекты

Опыт применения комбинации бринзоламида/тимолола в глазных каплях для лечения пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой или пигментной глаукомой ограничен. Следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов, рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг ВГД.

После прекращения лечения ожидается, что снижение внутриглазного давления будет продолжаться в течение 5-7 дней и потенциально может возникать эффект отмены.

Глазные капли Бризотон® не исследовали у пациентов с закрытокуточной глаукомой, поэтому их применение этой категории пациентов не рекомендуется.

Офтальмологические бета-блокаторы могут вызвать сухость глаза. Пациентов с болезнями роговицы следует лечить с осторожностью.

Возможное влияние бринзоламида на функцию эндотелия роговицы у пациентов с поврежденной роговицей (в частности, у пациентов с низким количеством эндотелиальных клеток) не исследовали.

Особое внимание следует обратить на пациентов, которые носят контактные линзы, поскольку исследований у этой категории пациентов не проводилось. Поэтому рекомендуется тщательное наблюдение за такими пациентами при применении бринзоламида, поскольку ингибиторы карбоангидразы могут влиять на гидратацию роговицы. Это может привести к отеку и декомпенсации роговицы, поэтому применение контактных линз может повысить риск повреждения роговицы. При других повреждениях роговицы, например у пациентов с сахарным диабетом или дистрофией роговицы, также рекомендуется тщательное наблюдение.

Глазные капли Бризотон® можно применять при ношении контактных линз под тщательным наблюдением (см. ниже раздел «Бензалкония хлорид»).

Бензалкония хлорид

Глазные капли Бризотон® содержат хлорид бензалкония, который может вызывать раздражение глаза и, как известно, обесцвечивать мягкие контактные линзы. Следует избегать контакта с мягкими контактными линзами. Следует предупредить пациентов о том, что необходимо снимать контактные линзы перед применением глазных капель Бризотон® и подождать 15 мин после инстилляции, прежде чем снова надевать контактные линзы.

Сообщалось, что хлорид бензалкония может вызывать точечную кератопатию и/или токсическую язвенную кератопатию. Необходимо проводить тщательный мониторинг пациентов при частом или длительном применении капель.

Нарушение функций печени

Препарат Бризотон® следует с осторожностью применять пациентам с нарушениями функций печени тяжелой степени.

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

Глазные капли Бризотон® оказывают минимальное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

Временное затуманивание зрения или нарушения со стороны зрения могут влиять на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. Если затуманивание зрения возникает во время закапывания, пациенту необходимо подождать, пока зрение прояснится, прежде чем управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

Ингибиторы карбоангидразы могут ухудшить способность выполнять задачи, требующие умственной активности и/или физической координации (см. раздел «Особенности применения»).

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Нет соответствующих данных по применению бринзоламида и тимолол беременным женщинам. Исследования бринзоламида на животных показали наличие токсического воздействия на репродуктивную функцию (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»). Глазные капли Бризотон® не следует применять в период беременности. Для уменьшения системной абсорбции см. раздел «Способ применения и дозы».

Эпидемиологические исследования не оказали негативного влияния на формирование плода, однако при пероральном применении блокаторов показали риск для внутриутробного развития. Кроме того, при применении β-блокаторов к родам у новорожденных наблюдались признаки и симптомы β-блокады (например, брадикардия, гипотензия, респираторный дистресс и гипогликемия). Новорожденные должны быть под тщательным наблюдением в течение первых дней жизни, если мать применяла глазные капли Бризотон®а перед родами.

Учитывая, что данные по применению бринзоламида беременным женщинам отсутствуют или их количество ограничено и исследования на животных продемонстрировали наличие токсического воздействия на репродуктивную функцию, не следует назначать этот препарат в период беременности и женщинам репродуктивного возраста, не применяющим контрацептивные средства.

Период кормления грудью

Неизвестно, проникает ли бринзоламид в грудное молоко. Исследования на животных продемонстрировали экскрецию бринзоламида в грудное молоко при пероральном применении (см. Способ применения и дозы).

β-блокаторы проникают в грудное молоко человека. Однако при применении терапевтических доз тимолола в глаз, маловероятно, что его наличие в грудном молоке достаточно для того, чтобы вызвать клинические симптомы β-блокады у младенцев. Для уменьшения системной абсорбции см. См. раздел «Доклинические данные по безопасности». Однако нельзя исключить риск для ребенка в период грудного вскармливания. Решение о прекращении грудного вскармливания или воздержании от применения глазных капель Бризотон® должен принимать врач, учитывая пользу женщины и риск для ребенка.

Репродуктивная функция

Исследований для оценки воздействия на репродуктивную функцию человека при местном офтальмологическом применении препарата Бризотон® в виде глазных капель не проводили.

Доклинические данные не продемонстрировали эффектов бринзоламида или тимолола на репродуктивную функцию у мужчин или женщин после перорального применения.

При применении глазных капель Бризотон® не ожидается никаких эффектов на репродуктивную функцию мужчин или женщин.

Способ применения и дозы

Применение взрослым, включая пациентов пожилого возраста

Доза составляет 1 каплю глазных капель Бризотон® в конъюнктивальный мешок пораженного глаза (глаз) 2 раза в сутки.

Системная абсорбция снижается, если прижать в носослезовом отверстии или закрыть веки. Это снижает системные побочные реакции и повышает местную активность (см. раздел «Особенности применения»).

Если пропущена доза, лечение следует продолжать, применяя следующую дозу согласно схеме применения. Доза не должна превышать 1 каплю в пораженный глаз (глаза) 2 раза в сутки.

При замене другого офтальмологического антиглаукомного средства глазными каплями Бризотон® применение другого средства следует прекратить, начав применение глазных капель Бризотон® со следующего дня.

Пациенты с нарушением функций печени и почек

Не проводились какие-либо исследования препарата Бризотон® или глазных капель тимолола 5 мг/мл у пациентов с нарушениями функций печени и почек. Нет необходимости в корректировке дозы препарата пациентам с нарушениями функции печени или пациентам с нарушениями функций почек легкой или средней степени тяжести.

Не проводили исследования препарата Бризотон® при применении пациентам с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) или пациентам с гиперхлоремическим ацидозом (см. раздел «Противопоказания»). Поскольку бринзоламид и его основной метаболит выводятся главным образом почками, препарат Бризотон® противопоказан для лечения этой категории пациентов (см. Противопоказания).

Препарат Бризотон® следует с осторожностью применять пациентам с нарушениями функции печени тяжелой степени (см. раздел «Особенности применения»).

Способ применения

Для офтальмологического применения.

Пациенту следует рекомендовать хорошо взбалтывать флакон перед применением.

После первого вскрытия флакона следует снять защитное кольцо, предназначенное для контроля первого вскрытия.

Чтобы предотвратить загрязнение кончика капельницы и содержимого флакона, необходимо соблюдать осторожность и не касаться век, близлежащих участков или других поверхностей кончиком флакона-капельницы. Пациенту следует рекомендовать плотно закрывать флакон после применения капель.

Если местно использовать более одного офтальмологического средства, интервал между их применением должен составлять не менее 5 минут. Глазные мази используют в последнюю очередь.

Дети

Безопасность и эффективность применения глазных капель Бризотон® детям до 18 лет не установлены. Данные о применении этой категории пациентов отсутствуют.

Передозировка

При случайном проглатывании содержимого флакона симптомы передозировки β-блокаторами могут включать брадикардию, гипотензию, сердечную недостаточность и бронхоспазм.

В случае передозировки глазными каплями Бризотон® лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим. Из-за содержания бринзоламида может возникнуть электролитный дисбаланс, развитие ацидозного состояния, а также возможное влияние на центральную нервную систему. Необходимо контролировать уровни электролитов в сыворотке крови (особенно калия) и pH крови. Исследования показали, что тимолол тяжело выводится из организма методом диализа.

Побочные реакции

Краткий обзор данных по безопасности

В клинических исследованиях наиболее частыми побочными реакциями были затуманивание зрения, раздражение глаза и боль в глазу, которые возникали у примерно от 2 до 7% пациентов.

Краткий обзор побочных реакций, приведенный в форме таблицы

Во время клинических исследований комбинации бринзоламида/тимолола в глазных каплях и компонентов бринзоламида и тимолола, и в постмаркетинговый период, сообщалось о следующих побочных реакциях, которые классифицировались следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 к <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), редко (≥1/10000 до <1/1000) или очень редко (<1/10000) или частота возникновения неизвестна (невозможно оценить из имеющихся данных). В каждой группе побочные реакции указаны в порядке уменьшения их степени тяжести.

Виды органов и систем	**Побочные реакции** **(соответствующий термин MedDRA (в. 18.0))**
Инфекционные и паразитарные заболевания	Частота неизвестна: ринофарингит[3], фарингит[3], синусит[3], ринит[3]
Заболевание крови и лимфатической системы	Нечасто: снижение количества лейкоцитов[1] Частота неизвестна: снижение количества эритроцитов[3], повышение уровня хлоридов в крови[3]
Со стороны иммунной системы	Частота неизвестна: анафилаксия[2], анафилактический шок[1], системные аллергические реакции, включая ангионевротический отек[2], локальные и генерализованные высыпания[2], повышенная чувствительность[1], крапивница[2], зуд[2]
Со стороны обмена веществ	Частота неизвестна: гипогликемия[2]
Психические расстройства	Редко: бессонница[1]. Частота неизвестна: депрессия[1], потеря памяти[2], апатия3, угнетение настроения3, уменьшение либидо3, ночные кошмары[2,3], нервозность[3]

Со стороны нервной системы	Часто: дисгевзия[1]. Частота неизвестна: ишемия сосудов головного мозга[2], инсульт[2], потеря сознания[2], усиление признаков и симптомов миастении gravis[2], сонливость[3], нарушения моторики[3], амнезия[3], ухудшение памяти[3], парестезия[2,3], тремор[3], гипестезия[3],

Офтальмологические нарушения	Часто: точечный кератит[1], затуманивание зрения[1], боль в глазах[1], раздражение глаз[1]. Нечасто: кератит[1,2,3], сухость глаз[1], окрас роговицы[1], выделение из глаз[1], зуд глаз[1,3], ощущение постороннего тела в глазах[1], глазная гиперемия[1], гиперемия конъюнктивы1. Редко: эрозия роговицы[1], опалесценция в передней камере глаза[1], светобоязнь[1], повышенная слезотечение[1], гиперемия склеры[1], эритема век[1], образование чешуек по краям век[1] Частота неизвестна: увеличение экскавации диска зрительного нерва[3], отслоение сосудистой оболочки глаза после трабекулотомии2 (см. раздел «Особенности применения»), кератопатия[3], дефект эпителия роговицы[3], нарушение со стороны эпителия роговицы[3], повышение внутриглазного давления3, преципитат в3 , снижение чувствительности роговицы2, конъюнктивит[3], мейбомиит[3], диплопия[2,3], повышенная чувствительность к яркому свету[3], фотопсия[3], снижение остроты зрения[2,3], ухудшение зрения[1], птеригиум[3], глазной дискомфорт[3], сухой кератоконъюнзиит[3], гипе[3] юнктивальная киста[3], нарушение зрения[3], отек глаз[3], аллергические проявления со стороны глаз[3], мадароз3, нарушение со стороны век[3], отек век[1], птоз[2]
Со стороны органов слуха и равновесия	Частота неизвестна: вертиго[3], шум в ушах[3]

Со стороны сердечной системы	Часто: снижение частоты сердечных сокращений/уменьшение пульса[1] Частота неизвестна: остановка сердца[2], ухудшение функции сердца[2], застойная сердечная недостаточность[2], атриовентрикулярная блокада[2], кардио-респираторный дистресс[3], стенокардия3, брадикардия[2,3], нерегулярность частоты сердечных сокращений3, аритмия[2,3],скор[3] в груди[2], отек[2]
Сосудистые нарушения	Нечасто: снижение АД[1]. Частота неизвестна: гипотензия[2], гипертензия[3], повышение артериального давления[1], феномен Рейно[2], похолодание конечностей[2]
Со стороны дыхательной системы, торакальные и медиастинальные нарушения.	Нечасто: кашель[1]. Редко: боли в глотке[1], ринорея[1] Частота неизвестна: бронхоспазм[2] (преимущественно у пациентов с предварительно существующим бронхоспастическим заболеванием), одышка[1], астма3, носовое кровотечение[1], гиперактивность бронхов[3], раздражение горла[3], заложенность носа[3], застой в верхних дыхательных путях[3], избыточная секреция нос[3]
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Частота неизвестна: рвота[2,3], боль в верхней части живота[1,3], боль в животе[2], диарея[1,3], сухость во рту[1], тошнота[1], эзофагит[3], диспепсия [2,3], абдоминальный дискомфорт[3], дискомфорт в желудке[3], усиление перистальтики кишечника[3], тракта[3], гипестезия полости рта[3], парестезия полости рта[3], метеоризм[3]

Со стороны печени и желчевыводящих путей	Частота неизвестна: отклонение от нормы показателей печеночных проб[3]
Со стороны кожи и подкожных тканей.	Частота неизвестна: крапивница[3], макуло-папулезная сыпь[2,3], генерализованный зуд[3], уплотнение кожи[3], дерматит[3], алопеция[1], псориазоподобная сыпь или обострение псориаза[2], сыпь[1,3], эритема[1,3]
Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	Частота неизвестна: миалгия[1], спазмы мышц[3], артралгия[3], боли в спине[3], боли в конечностях[3]
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто: наличие крови в моче[1] Частота неизвестна: боли в области почек[2], полакиурия[3]
Нарушения репродуктивной функции и функции молочной железы	Частота неизвестна: нарушение эрекции[3], половая дисфункция[2], снижение либидо[2]
Нарушения общего характера и состояния, связанные с местом введения	Нечасто: недомогание[1,3] Частота неизвестна: боль в груди[1], боль[3], повышенная утомляемость[1,2] астения[2,3], дискомфорт в грудной клетке[3], чувство тревоги[3], раздражительность[3], периферический отек[3], остатки лекарственного препарата[3]
Лабораторные показатели	Нечасто: повышение уровня калия в крови[1], повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови[1]

[1]Побочные реакции, которые наблюдались при применении комбинации бринзоламида/тимолола в глазных каплях.

[2]Дополнительные побочные реакции, которые наблюдались при применении тимолола в качестве монотерапии.

[3]Дополнительные побочные реакции, которые наблюдались при применении бринзоламида в качестве монотерапии.

Описание некоторых побочных реакций

Дизгевзия (горький или необычный привкус во рту после закапывания) была системной побочной реакцией, связанной с применением комбинации бринзоламида/тимолола в глазных каплях, о которой часто сообщалось в клинических исследованиях. Она, вероятно, была связана с бринзоламидом и вызвана попаданием глазных капель в носоглотку через носослезный канал. Прижатие к носослезному каналу или осторожное закрытие век после закапывания может уменьшить вероятность этого проявления (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Глазные капли Бризотон® содержат бринзоламид, который является ингибитором карбоангидразы сульфонамидной группы, которая абсорбируется системно. Как правило, при применении системных ингибиторов карбоангидразы возникают желудочно-кишечные, нервные, гематологические, почечные и метаболические расстройства. Такие же типы побочных реакций, свойственные пероральным ингибиторам карбоангидразы, могут возникнуть и при их местном применении.

Тимолол всасывается в системный кровоток. Это может привести к таким же побочным реакциям, которые свойственны системным β-блокаторам. Приведенные побочные реакции включают реакции, характерные для класса офтальмологических β-блокаторов.

Выше приведены дополнительные побочные реакции, связанные с применением отдельных компонентов, которые могут возникать при применении глазных капель Бризотон®. Частота возникновения системных побочных реакций после местного офтальмологического применения ниже, чем при системном применении. Для уменьшения системной абсорбции см. раздел «Способ применения и дозы».

Сообщали о последующих побочных реакциях во время терапии с системным применением тимолола: отек легких, снижение уровня физических нагрузок, повышенная потливость, эксфолиативный дерматит, снижение концентрации,

осложненное мочеиспускание, гипергликемия, хрипы, неспецифическая тромбоцитопеническая пур.

Сообщения 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 первого вскрытия флакона – 28 суток.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Препарат не требует специальных условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 5 мл во флаконе. По 1 флакону 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.