

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

БРИЗОТОН
(BRIZOTON)

Склад:

діючі речовини: бринзоламід, тимололу малеат;

1 мл суспензії містить бринзоламід 10 мг, тимололу малеату (у перерахуванні на 100 % речовину) 6,84 мг, що еквівалентно тимололу 5 мг;

допоміжні речовини: тилоксапол, карбомер, динатрію едетат, бензалконію хлорид, маніт (Е 421), натрію хлорид, 1 М розчин натрію гідроксиду, 1 М розчин кислоти хлористоводневої, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні.

Основні фізико-хімічні властивості: біла або майже біла однорідна суспензія.

Фармакотерапевтична група. Засоби, які застосовуються в офтальмології. Антиглаукомні препарати та міотичні засоби. β -блокатори. Код АТХ S01E D51.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Очні краплі Бризотон містять дві активні речовини: бринзоламід і тимололу малеат. Ці два компоненти знижують підвищений внутрішньоочний тиск (ВОТ) шляхом зменшення секреції внутрішньоочної рідини, але роблять це за допомогою різних механізмів дії. Комбінований ефект цих двох активних речовин призводить до додаткового зменшення ВОТ порівняно з ефектом, який досягається при застосуванні будь-якого з цих компонентів окремо.

Бринзоламід – сильнодіючий інгібітор карбоангідази II (КА II) людини, домінуючого ізоферменту ока. Пригнічення карбоангідази у циліарних відростках ока знижує виділення внутрішньоочної рідини, головним чином за рахунок сповільнення утворення іонів бікарбонату з наступним зменшенням транспортування натрію та рідини.

Тимолол – це неселективний блокатор β -адренергічних рецепторів, який не має внутрішньої симпатоміметичної та мембраностабілізуючої активності, а також безпосередньої пригнічувальної дії на міокард. Тоніографія і флуорофотометричні дослідження у людей підтвердили, що основна його дія пов'язана зі зниженням утворення внутрішньоочної рідини і невеликим збільшенням її відтоку.

Фармакодинамічна дія

Клінічні ефекти

У клінічному дослідженні у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією, які мали середнє значення ВОТ від 25 до 27 мм рт. ст., середнє зниження ВОТ при застосуванні комбінації бринзоламід/тимололу в очних краплях двічі на добу становило від 7 до 9 мм рт. ст.; середнє зниження ВОТ при застосуванні дорзоламід 20 мг/мл + тимолол 5 мг/мл не перевищувало аналогічний ефект при застосуванні комбінації бринзоламід/тимололу.

В іншому клінічному дослідженні у пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією з середнім значенням ВОТ від 25 до 27 мм рт. ст. середнє зниження ВОТ при застосуванні комбінації бринзоламід/тимололу в очних краплях двічі на добу становило від 7 до 9 мм рт. ст., що на 3 мм рт. ст. перевищувало ефект при застосуванні бринзоламід

10 мг/мл двічі на добу і на 2 мм рт. ст. – ефект при застосуванні тимололу 5 мг/мл двічі на добу. Спостерігалось статистично значуще зниження середнього значення ВОР порівняно із застосуванням бринзоламід у тимололу протягом дослідження.

У трьох контрольованих клінічних дослідженнях очний дискомфорт після інстиляції комбінації бринзоламід/тимололу в очних краплях був значно меншим, ніж при застосуванні дорзоламід 20 мг/мл + тимолол 5 мг/мл.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після місцевого застосування в око бринзоламід і тимолол абсорбуються через рогівку у системний кровотік. У фармакокінетичному дослідженні здорові добровольці приймали перорально бринзоламід по 1 мг двічі на добу протягом 2 тижнів, щоб скоротити час досягнення стабільної концентрації перед початком застосування комбінації бринзоламід/тимололу в очних краплях. Після застосування комбінації бринзоламід/тимололу в очних краплях двічі на добу протягом 13 тижнів концентрація бринзоламід у червоних кров'яних тільцях (ЧКТ) у середньому становила $18,8 \pm 3,29$ мкМ, $18,1 \pm 2,68$ мкМ та $18,4 \pm 3,01$ мкМ відповідно через 4, 10 та 15 тижнів, вказуючи на те, що у ЧКТ підтримується стабільна концентрація бринзоламід.

При досягненні стабільних концентрацій після застосування комбінації бринзоламід/тимололу в очних краплях середнє значення максимальної концентрації (C_{max}) тимололу у плазмі крові та значення концентрація-час ($AUC_{0-12 год}$) становили відповідно на 27 % і 28 % менше (C_{max} : $0,824 \pm 0,453$ нг/мл; $AUC_{0-12 год}$: $4,71 \pm 4,29$ нг·г/мл) порівняно із застосуванням тимололу 5 мг/мл (C_{max} : $1,13 \pm 0,494$ нг/мл; $AUC_{0-12 год}$: $6,58 \pm 3,18$ нг·г/мл). Низький системний вплив тимололу після застосування комбінації бринзоламід/тимололу в очних краплях не є клінічно значущими. Після застосування комбінації бринзоламід/тимололу в очних краплях середнє значення максимальної концентрації (C_{max}) тимололу у плазмі крові досягалось через $0,79 \pm 0,45$ години.

Розподіл

Зв'язування бринзоламід з білком плазми крові є помірним (приблизно 60 %). Завдяки своїй високій спорідненості з КА-II та трохи меншою мірою – з КА-I бринзоламід проникає у ЧКТ. Його активний метаболіт N-дезетилбринзоламід також акумулюється в ЧКТ, де переважно зв'язується з КА-I. Спорідненість бринзоламід і метаболіту з червоними кров'яними тільцями і КА тканини призводить до низької концентрації у плазмі крові.

Дані щодо розподілу у тканинах ока у кролів продемонстрували, що тимолол може бути кількісно визначений у внутрішньоочній рідині протягом 48 годин після застосування комбінації бринзоламід/тимололу в очних краплях. При досягненні стабільної концентрації тимолол може бути визначений у плазмі крові людини протягом 12 годин після застосування комбінації бринзоламід/тимололу в очних краплях.

Метаболізм

Шляхи метаболізму бринзоламід включають у себе N-деалкілування, O-деалкілування та окиснення його N-пропілового бічного ланцюга. N-дезетилбринзоламід є головним метаболітом бринзоламід, що утворюється у людей, який також зв'язується з КА-I у присутності бринзоламід та акумулюється у ЧКТ. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що метаболізм бринзоламід головним чином пов'язаний з CYP3A4, а також принаймні з чотирма іншими ізоферментами (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 та CYP2C9).

Тимолол метаболізується двома шляхами. Перший шлях пов'язаний з утворенням етаноламінового бічного ланцюга у тїодіазольному кільці, а інший пов'язаний з утворенням етанольного бічного ланцюга у морфоліназоті та другого подібного бічного ланцюга з карбонільною групою, суміжною з азотом. Метаболізм тимололу пов'язаний головним чином з CYP2D6.

Екскреція

Бринзоламід виводиться переважно нирками (приблизно 60 %). Майже 20 % дози виявлено в сечі у формі метаболіту. Бринзоламід та N-дезетилбринзоламід є основними компонентами, виявленими у сечі разом зі слідами метаболітів N-дезметоксипропілу та O-дезметилу (< 1 %).

Тимолол та його метаболіти переважно виводяться нирками. Приблизно 20 % дози тимололу виводиться з сечею у незміненому вигляді, а залишок виводиться також із сечею у формі

метаболітів. Період напіввиведення тимололу з плазми крові $t_{1/2}$ становить 4,8 години після застосування комбінації бринзоламід/тимололу в очних краплях.

Доклінічні дані з безпеки

Бринзоламід

Доклінічні дані вказують, що немає будь-якого ризику для людини при застосуванні бринзоламід, про що свідчать фармакологічні дослідження безпеки, дослідження токсичності повторних доз, генотоксичності, канцерогенного потенціалу.

У ході досліджень токсичності на кролях при введенні пероральних доз бринзоламід до 6 мг/кг/добу (у 214 разів більше рекомендованої щоденної клінічної дози, що становить 28 мкг/кг/добу) не було виявлено будь-якого впливу на розвиток плода, незважаючи на значний токсичний вплив на самку. Аналогічні дослідження на щурах виявили незначне зменшення осифікації кісток черепа та груднини плода у самок, які одержували бринзоламід у кількості 18 мг/кг/добу (у 642 рази більше рекомендованої щоденної клінічної дози). Але у самок, які одержували 6 мг/кг/добу, цього ефекту не спостерігалось. Ці результати були одержані при дозах, що спричинили метаболічний ацидоз зі зменшенням приросту маси тіла самок та зменшенням маси плода. Спостерігалось залежне від дози зниження маси плода у самок, які одержували бринзоламід перорально: від незначного зниження (приблизно 5-6 %) при дозі 2 мг/кг/добу до приблизно 14 % при дозі 18 мг/кг/добу. Під час лактації при застосуванні 5 мг/кг/добу побічної дії на плід не спостерігалось.

Тимолол

Доклінічні дані вказують, що немає будь-якого ризику для людини при застосуванні тимололу, про що свідчать фармакологічні дослідження безпеки, дослідження токсичності повторних доз, генотоксичності, канцерогенного потенціалу. Дослідження токсичного впливу тимололу на репродуктивну функцію показали сповільнену осифікацію плода у щурів при відсутності побічних ефектів у постнатальному періоді (при дозі 50 мг/кг/добу, що у 3500 разів перевищує щоденну клінічну дозу 14 мкг/кг/добу) та підвищену резорбцію плода у кролів (при введенні дози 90 мг/кг/добу, що у 6400 разів перевищує щоденну клінічну дозу).

Клінічні характеристики.

Показання.

Зниження внутрішньоочного тиску у дорослих пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією, у яких застосування монотерапії не призвело до достатнього зниження внутрішньоочного тиску.

Противоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-яких допоміжних речовин препарату.
- Підвищена чутливість до інших β -блокаторів.
- Підвищена чутливість до сульфонамідів (див. розділ «Особливості застосування»).
- Стани, які супроводжуються гіперреактивністю дихальних шляхів, включаючи бронхіальну астму або бронхіальну астму в анамнезі, тяжке хронічне обструктивне захворювання легень.
- Синусова брадикардія, синдром слабкості синусового вузла, синоаурикулярна блокада, атріовентрикулярна блокада II або III ступеня, не контрольована кардіостимулятором. Виражена серцева недостатність, кардіогенний шок.
- Тяжкий алергічний риніт.
- Гіперхлоремічний ацидоз (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
- Тяжка ниркова недостатність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Досліджень очних крапель Бризотон щодо їх взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводили.

Хоча очні краплі Бризотон, які містять бринзоламід, інгібітор карбоангідази, слід застосовувати місцево, препарат абсорбується системно. При пероральному застосуванні

інгібіторів карбоангідрази повідомляли про порушення кислотно-лужного балансу. У пацієнтів, які застосовують очні краплі Бризотон, слід враховувати такий прояв взаємодії.

Існує імовірність виникнення адитивного ефекту до вже відомих системних ефектів інгібіторів карбоангідрази у пацієнтів, які приймають інгібітори карбоангідрази перорально та очні краплі бринзоламід. Одночасне застосування очних крапель, що містять бринзоламід, і пероральних інгібіторів карбоангідрази не рекомендується.

Ізоферменти цитохрому P450, які відповідають за метаболізм бринзоламід, включають CYP3A4 (основний), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 та CYP2C9. Очікується, що інгібітори CYP3A4, такі як кетоконазол, ітраконазол, клотримазол, ритонавір та тролеандоміцин, будуть пригнічувати метаболізм бринзоламід, пов'язаний з ізоферментом CYP3A4. Слід бути обережними при супутньому застосуванні інгібіторів CYP3A4. Однак накопичення бринзоламід є малоімовірним, оскільки він переважно виводиться нирками. Бринзоламід не є інгібітором ізоферментів цитохрому P450.

Існує імовірність виникнення адитивних ефектів, що призводять до артеріальної гіпотензії та/або вираженої брадикардії при застосуванні очних крапель, які містять β-блокатори одночасно з пероральними або внутрішньовенними блокаторами кальцієвих каналів (дилтіазем), β-блокаторами, антиаритмічними засобами (включаючи аміодарон), глікозидами наперстянки, парасимпатоміметиками, гуанетидином та резерпіном.

β-блокатори можуть знижувати чутливість до адреналіну при лікуванні анафілактичних реакцій. Особливо обережними слід бути пацієнтам з атопією або анафілаксією в анамнезі (див. розділ «Особливості застосування»).

При прийомі β-блокаторів може посилюватися гіпертензивна реакція у разі раптового припинення застосування клонідину. Рекомендується бути обережним при одночасному застосуванні очних крапель Бризотон та клонідину.

Про посилення системної дії β-блокаторів (наприклад зниження частоти серцевих скорочень, депресію) повідомляли під час комбінованого лікування інгібіторами CYP2D6 (наприклад квінідином, флуоксетином, пароксетином) та тимололом. Рекомендується застосовувати комбінації з обережністю.

β-блокатори можуть посилювати гіпоглікемічний ефект протидіабетичних засобів. β-блокатори можуть маскувати ознаки і симптоми гіпоглікемії (див. розділ «Особливості застосування»).

Іноді повідомлялося про виникнення мідріазу при одночасному застосуванні офтальмологічних β-блокаторів та адреналіну (епінефрину).

Особливості застосування.

Системні ефекти

Бринзоламід і тимолол абсорбуються системно. Через наявність β-адренергічного активного компонента тимололу при застосуванні препарату можуть виникнути ті ж небажані реакції з боку серцево-судинної системи, легенів та інші побічні реакції, що і при системному застосуванні блокаторів β-адренергічних рецепторів. Частота виникнення системних побічних реакцій при місцевому офтальмологічному застосуванні нижча, ніж при системному застосуванні. Для того, щоб зменшити системну абсорбцію, див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Оскільки препарат абсорбується системно, у пацієнтів, які застосовують очні краплі Бризотон, можливе виникнення реакцій гіперчутливості, що притаманні всім похідним сульфонамідів.

Порушення з боку серця.

β-блокатори слід застосовувати з обережністю пацієнтам з кардіоваскулярними захворюваннями (наприклад ішемічна хвороба серця, стенокардія Принцметала та серцева недостатність), гіпотензією та при необхідності розглянути можливість лікування іншими препаратами. Слід уважно спостерігати за пацієнтами з кардіоваскулярними захворюваннями, щоб не пропустити симптомів погіршення цих захворювань та побічних реакцій.

Внаслідок негативного впливу на час проведення імпульсу β-блокатори слід з обережністю призначати тільки пацієнтам з першим ступенем блокади серця.

Судинні порушення

Лікувати пацієнтів з важкими порушеннями/хворобами периферичного кровообігу (наприклад тяжкі форми хвороби Рейно або синдром Рейно) необхідно з обережністю.

Гіпертиреозидизм

β-блокатори можуть маскувати симптоми гіпертиреозидизму.

М'язова слабкість

Повідомляли про підсилення проявів м'язової слабкості, пов'язаної з міастенічними симптомами (наприклад диплопія, птоз і загальна слабкість), які проявлялися при застосуванні блокаторів β-адренергічних рецепторів.

Порушення функції органів дихання

Повідомлялося про реакції з боку дихальної системи, в тому числі летальний наслідок, через виникнення бронхоспазму у пацієнтів з астмою після застосування деяких блокаторів β-адренергічних рецепторів для місцевого офтальмологічного застосування.

Очні краплі Бризотон слід застосовувати з обережністю пацієнтам з легким/помірним ступенем хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і лише тоді, коли потенційна користь перевищує потенційний ризик.

Гіпоглікемія/діабет

Блокатори β-адренергічних рецепторів слід застосовувати з обережністю пацієнтам, схильним до спонтанної гіпоглікемії або хворим на декомпенсований діабет, оскільки блокатори β-адренорецепторів можуть маскувати симптоми та ознаки гострої гіпоглікемії.

Порушення кислотно-лужного балансу

Очні краплі Бризотон містять бринзоламід, який є сульфонамідом. При місцевому застосуванні препарату можуть виникати такі ж небажані реакції, що й при застосуванні сульфонамідів. Повідомляли про порушення кислотно-лужного балансу при пероральному застосуванні інгібіторів карбоангідази. Оскільки є ризик виникнення метаболічного ацидозу, препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам із ризиком виникнення ураження нирок. У випадку виникнення симптомів серйозних реакцій або підвищеної чутливості застосування препарату слід припинити.

Розумова активність

Пероральні інгібітори карбоангідази можуть погіршити здатність виконувати діяльність, яка потребує розумової активності та/або фізичної координації. Очні краплі Бризотон абсорбуються системно, і таким чином зазначені ефекти можуть виникати і при місцевому застосуванні крапель.

Анафілактичні реакції

Під час застосування β-адренергічних блокаторів пацієнти з атопією в анамнезі або тяжкими анафілактичними реакціями на різні алергени в анамнезі можуть більш активно реагувати на повторні потрапляння цих алергенів та не реагувати на звичайні дози адреналіну, які застосовують для лікування анафілактичних реакцій.

Відшарування судинної оболонки ока

Повідомляли про відшарування судинної оболонки ока при лікуванні, яке було спрямоване на зниження секреції внутрішньоочної рідини (наприклад тимолол, ацетазоламід) після трабекулотомії.

Хірургічна анестезія

При місцевому застосуванні в око блокатори β-адренергічних рецепторів можуть блокувати системні бета-агоністичні ефекти, наприклад адреналіну. Якщо пацієнту призначено тимолол, анестезіолог повинен бути проінформований про це.

Одночасне застосування

Вплив на внутрішньоочний тиск або відомі системні ефекти β-блокаторів можуть посилюватися при застосуванні тимололу пацієнтам, які вже отримують системні β-блокатори. Слід ретельно спостерігати за такими пацієнтами. Застосування двох місцевих β-блокаторів або двох інгібіторів карбоангідази місцево не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Існує імовірність виникнення адитивного ефекту до вже відомих системних ефектів інгібіторів карбоангідази у пацієнтів, які приймають інгібітори карбоангідази перорально та очні краплі Бризотон. Супутнє застосування очних крапель Бризотон і пероральних інгібіторів карбоангідази не досліджувалося і тому не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Офтальмологічні ефекти

Досвід застосування комбінації бринзоламід/тимололу в очних краплях для лікування пацієнтів із псевдоексfolіативною глаукомою або пігментною глаукомою обмежений. Слід бути обережним при лікуванні таких пацієнтів, рекомендується здійснювати постійний моніторинг ВОТ.

Після припинення лікування препаратом очікується, що зниження внутрішньоочного тиску триватиме протягом 5-7 днів і потенційно може виникати ефект відміни.

Очні краплі Бризотон не досліджували у пацієнтів із закритокутовою глаукомою, тому їх застосування цій категорії пацієнтів не рекомендується.

Офтальмологічні бета-блокатори можуть спричиняти сухість ока. Пацієнтів із хворобами рогівки слід лікувати з обережністю.

Можливий вплив бринзоламід на функцію ендотелію рогівки у пацієнтів із ушкодженою рогівкою (зокрема у пацієнтів із низькою кількістю ендотеліальних клітин) не досліджували.

Особливу увагу слід звернути на пацієнтів, які носять контактні лінзи, оскільки досліджень у цієї категорії пацієнтів не проводилось. Тому рекомендується ретельний нагляд за такими пацієнтами при застосуванні бринзоламід, оскільки інгібітори карбоангідрази можуть впливати на гідратацію рогівки. Це може привести до набряку та декомпенсації рогівки, тому застосування контактних лінз може підвищити ризик ушкодження рогівки. При інших ушкодженнях рогівки, наприклад у пацієнтів з цукровим діабетом або дистрофією рогівки, також рекомендується ретельний нагляд.

Очні краплі Бризотон можна застосовувати під час носіння контактних лінз під ретельним наглядом (див. нижче розділ «Бензалконію хлорид»).

Бензалконію хлорид

Очні краплі Бризотон містять бензалконію хлорид, який може спричиняти подразнення ока і, як відомо, знебарвлювати м'які контактні лінзи. Слід уникати контакту з м'якими контактними лінзами. Слід попередити пацієнтів про те, що необхідно знімати контактні лінзи перед застосуванням очних крапель Бризотон і зачекати 15 хв після інстиляції, перш ніж знову надягати контактні лінзи.

Повідомляли, що бензалконію хлорид може спричиняти точкову кератопатію та/або токсичну виразкову кератопатію. Необхідно проводити ретельний моніторинг пацієнтів при частому або тривалому застосуванні крапель.

Порушення функцій печінки

Препарат Бризотон слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушеннями функцій печінки тяжкого ступеня.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Немає відповідних даних щодо застосування бринзоламід та тимололу вагітним жінкам. Дослідження бринзоламід на тваринах продемонстрували наявність токсичного впливу на репродуктивну функцію (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Очні краплі Бризотон не слід застосовувати у період вагітності. Щоб зменшити системну абсорбцію, див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Епідеміологічні дослідження не виявили негативного впливу на формування плода, однак при пероральному застосуванні β-блокаторів показали ризик для внутрішньоутробного розвитку. Крім того, при застосуванні β-блокаторів до пологів у новонароджених спостерігалися ознаки та симптоми β-блокади (наприклад брадикардія, гіпотензія, респіраторний дистрес та гіпоглікемія). Новонароджені повинні бути під ретельним наглядом протягом перших днів життя, якщо мати застосовувала очні краплі Бризотон перед пологами.

Враховуючи, що дані щодо застосування бринзоламід вагітним жінкам відсутні або їх кількість обмежена та дослідження на тваринах продемонстрували наявність токсичного впливу на репродуктивну функцію, не слід призначати цей препарат у період вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують контрацептивні засоби.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає бринзоламід у грудне молоко людини. Дослідження на тваринах продемонстрували екскрецію бринзоламиду у грудне молоко при пероральному застосуванні (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

β-блокатори проникають у грудне молоко людини. Однак при застосуванні терапевтичних доз тимололу в око, малоймовірно, що його наявність у грудному молоці є достатньою для того, щоб спричинити клінічні симптоми β-блокади у немовлят. Щоб зменшити системну абсорбцію, див. розділ «Доклінічні дані з безпеки». Однак не можна виключити ризик для дитини у період грудного годування. Рішення щодо припинення грудного годування або утримання від застосування очних крапель Бризотон має приймати лікар, враховуючи користь для жінки та ризик для дитини.

Репродуктивна функція

Досліджень для оцінки впливу на репродуктивну функцію людини при місцевому офтальмологічному застосуванні препарату Бризотон у вигляді очних крапель не проводили.

Доклінічні дані не продемонстрували жодних ефектів бринзоламиду чи тимололу на репродуктивну функцію у чоловіків або жінок після перорального застосування.

При застосуванні очних крапель Бризотон не очікується жодних ефектів на репродуктивну функцію чоловіків або жінок.

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

Очні краплі Бризотон мають мінімальний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

Тимчасове затуманення зору або розлади з боку зору можуть впливати на здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами. Якщо затуманення зору виникає під час закапування, пацієнту необхідно зачекати поки зір проясниться, перш ніж керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

Інгібітори карбоангідрази можуть погіршити здатність виконувати завдання, що вимагають розумової активності та/або фізичної координації (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування та дози.

Застосування дорослим, включаючи пацієнтів літнього віку

Доза становить 1 краплю очних крапель Бризотон у кон'юнктивальний мішок ураженого ока (очей) 2 рази на добу.

Системна абсорбція знижується, якщо притиснути в ділянці нососльозового отвору або закрити повіки. Це знижує системні побічні реакції та підвищує місцеву активність (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо дозу пропущено, лікування слід продовжувати, застосовуючи наступну дозу згідно зі схемою застосування. Доза не повинна перевищувати 1 краплю в уражене око (очі) 2 рази на добу.

При заміні іншого офтальмологічного антиглаукомного засобу очними краплями Бризотон застосування іншого засобу слід припинити, розпочавши застосування очних крапель Бризотон з наступного дня.

Пацієнти з порушеннями функцій печінки та нирок

Не проводили будь-яких досліджень препарату Бризотон або очних крапель тимололу 5 мг/мл у пацієнтів з порушеннями функцій печінки та нирок. Немає необхідності у коригуванні дози препарату пацієнтам з порушеннями функції печінки або пацієнтам з порушеннями функцій нирок легкого або середнього ступеня тяжкості.

Не проводили дослідження препарату Бризотон при застосуванні пацієнтам з тяжким ступенем ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) або пацієнтам з гіперхлоремічним ацидозом (див. розділ «Протипоказання»). Оскільки бринзоламід та його основний метаболіт виводяться головним чином нирками, препарат Бризотон протипоказаний для лікування цієї категорії пацієнтів (див. розділ «Протипоказання»).

Препарат Бризотон слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушеннями функції печінки тяжкого ступеня (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Для офтальмологічного застосування.

Пацієнту слід рекомендувати добре збовтувати флакон перед застосуванням.

Після першого відкриття флакона слід зняти захисне кільце, призначене для контролю першого відкриття.

Щоб попередити забруднення кінчика крапельниці та вмісту флакона, необхідно дотримуватись обережності та не торкатися повік, прилеглих ділянок або інших поверхонь кінчиком флакона-крапельниці. Пацієнту слід рекомендувати щільно закривати флакон після застосування крапель.

Якщо місцево застосовувати більше одного офтальмологічного засобу, інтервал між їх застосуванням повинен становити не менше 5 хвилин. Очні мазі застосовують в останню чергу.

Діти.

Безпека та ефективність застосування очних крапель Бризотон дітям віком до 18 років не встановлені. Дані щодо застосування цієї категорії пацієнтів відсутні.

Передозування.

При випадковому проковтуванні вмісту флакона, симптоми передозування β -блокаторами можуть включати брадикардію, гіпотензію, серцеву недостатність та бронхоспазм.

У випадку передозування очними краплями Бризотон лікування повинно бути симптоматичним та підтримуючим. Через вміст бринзоламідум може виникнути електролітний дисбаланс, розвинутих ацидозний стан, а також можливий вплив на центральну нервову систему. Необхідно контролювати рівні електролітів у сироватці крові (особливо калію) та рівень рН крові. Дослідження продемонстрували, що тимолол важко виводиться з організму шляхом діалізу.

Побічні реакції.

Короткий огляд даних з безпеки

У клінічних дослідженнях найчастішими побічними реакціями були затуманення зору, подразнення ока та біль в оці, що виникали у приблизно від 2 % до 7 % пацієнтів.

Короткий огляд побічних реакцій, наведений у формі таблиці

Під час клінічних досліджень комбінації бринзоламідум/тимололу в очних краплях і компонентів бринзоламідум та тимололу, та у постмаркетинговий період, повідомлялося про наведені нижче побічні реакції, що класифікувалися наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) або дуже рідко ($< 1/10000$) або частота виникнення невідома (неможливо оцінити з наявних даних). У межах кожної групи побічні реакції зазначені у порядку зменшення їх ступеня тяжкості.

Види органів та систем	Побічні реакції (відповідний термін MedDRA (в. 18.0))
Інфекційні та паразитарні захворювання	<u>Частота невідома:</u> ринофарингіт ³ , фарингіт ³ , синусит ³ , риніт ³
Захворювання крові і лімфатичної системи	<u>Нечасто:</u> зниження кількості лейкоцитів ¹ <u>Частота невідома:</u> зниження кількості еритроцитів ³ , підвищення рівня хлоридів у крові ³
З боку імунної системи	<u>Частота невідома:</u> анафілаксія ² , анафілактичний шок ¹ , системні алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк ² , локальні та генералізовані висипання ² , підвищена чутливість ¹ , кропив'янка ² , свербіж ²
З боку обміну речовин	<u>Частота невідома:</u> гіпоглікемія ²
Психічні розлади	<u>Рідко:</u> безсоння ¹ . <u>Частота невідома:</u> депресія ¹ , втрата пам'яті ² , апатія ³ , пригнічення настрою ³ , зменшення лібідо ³ , нічні кошмари ^{2,3} , нервозність ³

З боку нервової системи	<p><u>Часто:</u> дисгевзія¹.</p> <p><u>Частота невідома:</u> ішемія судин головного мозку², інсульт², втрата свідомості², посилення ознак та симптомів міастенії <i>gravis</i>², сонливість³, порушення моторики³, амнезія³, погіршення пам'яті³, парестезія^{2,3}, тремор³, гіпестезія³, втрата смаку³, запаморочення^{1,2}, головний біль¹</p>
Офтальмологічні порушення	<p><u>Часто:</u> точковий кератит¹, затуманення зору¹, біль в очах¹, подразнення очей¹.</p> <p><u>Нечасто:</u> кератит^{1,2,3}, сухість очей¹, забарвлення рогівки¹, виділення з очей¹, свербіж очей^{1,3}, відчуття стороннього тіла в очах¹, очна гіперемія¹, гіперемія кон'юнктиви¹.</p> <p><u>Рідко:</u> ерозія рогівки¹, опалесценція у передній камері ока¹, світлобоязнь¹, підвищена сльозотеча¹, гіперемія склери¹, еритема повік¹, утворення лусочок по краях повік¹</p> <p><u>Частота невідома:</u> збільшення екскавації диска зорового нерва³, відшарування судинної оболонки ока після трабекулотомії² (див. розділ «Особливості застосування»), кератопатія³, дефект епітелію рогівки³, порушення з боку епітелію рогівки³, підвищення внутрішньоочного тиску³, преципітати в оці³, забарвлення рогівки³, набряк рогівки³, зниження чутливості рогівки², кон'юнктивіт³, мейбоміт³, диплопія^{2,3}, підвищена чутливість до яскравого світла³, фотопсія³, зниження гостроти зору^{2,3}, погіршення зору¹, птеригіум³, очний дискомфорт³, сухий кератокон'юнктивіт³, гіпестезія ока³, пігментація склери³, субкон'юнктивальна кіста³, порушення зору³, набряк очей³, алергічні прояви з боку очей³, мадароз³, порушення з боку повік³, набряк повік¹, птоз²</p>
З боку органів слуху та рівноваги	<u>Частота невідома:</u> вертиго ³ , шум у вухах ³
З боку серцевої системи	<p><u>Часто:</u> зниження частоти серцевих скорочень/зменшення пульсу¹</p> <p><u>Частота невідома:</u> зупинка серця², погіршення функції серця², застійна серцева недостатність², атріовентрикулярна блокада², кардіо-респіраторний дистрес³, стенокардія³, брадикардія^{2,3}, нерегулярність частоти серцевих скорочень³, аритмія^{2,3}, прискорене серцебиття^{2,3}, тахікардія³, підвищена частота серцевих скорочень³, біль у грудях², набряк²</p>
Судинні порушення	<p><u>Нечасто:</u> зниження артеріального тиску¹.</p> <p><u>Частота невідома:</u> гіпотензія², гіпертензія³, підвищення артеріального тиску¹, феномен Рейно², похолодання кінцівок²</p>
З боку дихальної системи, торакальні і медіастинальні порушення	<p><u>Нечасто:</u> кашель¹.</p> <p><u>Рідко:</u> біль у глотці¹, ринорея¹</p> <p><u>Частота невідома:</u> бронхоспазм² (переважно у пацієнтів з попередньо існуючим бронхоспастичним захворюванням), задишка¹, астма³, носова кровотеча¹, гіперактивність бронхів³, подразнення горла³, закладеність носа³, застій у верхніх дихальних шляхах³, надлишкова секреція носоглоткового слизу³, чхання³, сухість у носі³</p>
З боку шлунково-кишкового тракту	<u>Частота невідома:</u> блювання ^{2,3} , біль у верхній частині живота ^{1,3} , біль у животі ² , діарея ^{1,3} , сухість у роті ¹ , нудота ¹ , езофагіт ³ , диспепсія ^{2,3} , абдомінальний дискомфорт ³ , дискомфорт у шлунку ³ , посилення перистальтики кишечника ³ , розлади шлунково-кишкового тракту ³ , гіпестезія ротової порожнини ³ , парестезія ротової порожнини ³ , метеоризм ³
З боку печінки і жовчовивідних шляхів	<u>Частота невідома:</u> відхилення від норми показників печінкових проб ³
З боку шкіри та	<u>Частота невідома:</u> кропив'янка ³ , макуло-папульозні висипання ^{2,3} ,

підшкірних тканин	генералізований свербіж ³ , ущільнення шкіри ³ , дерматит ³ , алопеція ¹ , псоріазоподібні висипання або загострення псоріазу ² , висипання ¹ , еритема ^{1,3}
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	<u>Частота невідома:</u> міалгія ¹ , спазми м'язів ³ , артралгія ³ , біль у спині ³ , біль у кінцівках ³
З боку нирок та сечовивідних шляхів	<u>Нечасто:</u> наявність крові в сечі ¹ <u>Частота невідома:</u> біль у ділянці нирок ³ , полакіурія ³
Порушення репродуктивної функції та функції молочної залози	<u>Частота невідома:</u> порушення ерекції ³ , статева дисфункція ² , зниження лібідо ²
Порушення загального характеру та стани, пов'язані з місцем введення	<u>Нечасто:</u> нездужання ^{1,3} <u>Частота невідома:</u> біль у грудях ¹ , біль ³ , підвищена втомлюваність ^{1,2} , астенія ^{2,3} , дискомфорт у грудній клітці ³ , відчуття тривоги ³ , дратівливість ³ , периферичний набряк ³ , залишки лікарського препарату ³
Лабораторні показники	<u>Нечасто:</u> підвищення рівня калію в крові ¹ , підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові ¹

¹ Побічні реакції, які спостерігалися при застосуванні комбінації бринзоламід/тимололу в очних краплях.

² Додаткові побічні реакції, які спостерігалися при застосуванні тимололу як монотерапії.

³ Додаткові побічні реакції, які спостерігалися при застосуванні бринзоламід/тимололу як монотерапії.

Опис деяких побічних реакцій

Дизгевзія (гіркий або незвичний присмак у роті після закапування) була системною побічною реакцією, пов'язаною із застосуванням комбінації бринзоламід/тимололу в очних краплях, про яку часто повідомляли у клінічних дослідженнях. Вона, імовірно, була пов'язана з бринзоламідом та спричинена потраплянням очних крапель у носоглотку через носослізний канал. Притиснення у ділянці нососльозового каналу або обережне закриття повік після закапування може зменшити вірогідність цього прояву (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Очні краплі Бризотон містять бринзоламід, який є інгібітором карбоангідрази сульфонамідної групи, що абсорбується системно. Як правило, при застосуванні системних інгібіторів карбоангідрази виникають шлунково-кишкові, нервові, гематологічні, ниркові та метаболічні розлади. Такі ж типи побічних реакцій, які властиві пероральним інгібіторам карбоангідрази, можуть виникнути і при їх місцевому застосуванні.

Тимолол абсорбується у системний кровотік. Це може спричинити такі ж побічні реакції, які властиві системним β-блокаторам. Наведені побічні реакції включають реакції, притаманні класу офтальмологічних β-блокаторів.

Вище наведені додаткові побічні реакції, пов'язані із застосуванням окремих компонентів, які можуть потенційно виникати при застосуванні очних крапель Бризотон. Частота виникнення системних побічних реакцій після місцевого офтальмологічного застосування є нижчою, ніж при системному застосуванні. Для зменшення системної абсорбції див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Повідомляли про наступні побічні реакції під час терапії із системним застосуванням тимололу: набряк легенів, зниження рівня фізичних навантажень, підвищена пітливість, екзофіліативний дерматит, зниження концентрації, ускладнене сечовипускання, гіперглікемія, хрипи, неспецифічна тромбоцитопенічна пурпура.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Після реєстрації лікарського засобу важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції. Це забезпечує постійний моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

2 роки.

Термін придатності після першого відкриття флакона – 28 діб.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Препарат не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 мл у флаконі. По 1 флакону в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

Дата останнього перегляду. 14.11.2019.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
14.11.2019 № 2283
Регистрационное удостоверение
№ UA/17723/01/01

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

БРИЗОН
(BRIZOTON)

Состав:

действующие вещества: бринзоламид, тимолола малеат;

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

вспомогательные вещества: 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 почти белая однородная суспензия.

Фармакотерапевтическая группа.

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

Фармакологические свойства.

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 -адренорецепторов, который не имеет внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активности, а также непосредственного угнетающего действия на миокард. Тонография и флуорофотометрические исследования у людей подтвердили, что основное его действие связано со снижением образования внутриглазной жидкости и небольшим увеличением ее оттока.

Фармакодинамическое действие

Клинические эффекты

В клиническом исследовании у пациентов с открытоугольной 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 аналогичный эффект при применении комбинации бринзоламида/тимолола.

В другом клиническом исследовании у пациентов с открытоугольной 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 составляло 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 на 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 ходе исследования.

В трех контролируемых клинических исследованиях глазной дискомфорт после инстилляцией 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 в 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 день в течение 13 недель концентрация бринзоламида в красных кровяных тельцах (ККТ) в среднем составила $18,8 \pm 3,29$ мкМ, $18,1 \pm 2,68$ мкМ и $18,4 \pm 3,01$ мкМ соответственно через 4, 10 и 15 недель, указывая на то, что в ККТ поддерживается стабильная концентрация бринзоламида.

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

Распределение

Связывание бринзоламида с белком плазмы крови является умеренным (примерно 60 %). Благодаря своему высокому родству с КА-II и в несколько меньшей степени – с КА-I бринзоламид проникает в ККТ. Его активный метаболит N-дезетилбринзоламид также аккумулируется в ККТ, 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 продемонстрировали, 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 человека 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, образующийся у людей, который также связывается с Ка-I в присутствии бринзоламида и аккумулируется в ККТ. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что метаболизм бринзоламида главным образом связан с CYP3A4, а также по крайней мере с четырьмя другими изоферментами (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9).

Тимолол метаболизируется двумя путями. 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 (примерно 60 %). Почти 20 % дозы

обнаружено в моче в форме метаболита. Бринзоламид и N-дезетилбринзоламид являются основными компонентами, выявленными в моче вместе со следами метаболитов N-дезметоксипропила и O-дезметила (< 1 %).

Тимолол и его метаболиты в основном выводятся почками. Примерно 20 % дозы тимолола выводится с мочой в неизменном виде, а остаток выводится также с мочой в виде метаболитов. Период полувыведения тимолола из плазмы крови $t_{1/2}$ 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 кроликах при введении пероральных доз бринзоламида до 6 мг/кг/сут (в 214 раз больше рекомендуемой 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 обнаружили незначительное уменьшение оксификации 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, которые вызвали метаболический ацидоз с уменьшением прироста массы тела самок и уменьшением массы плода. Наблюдалось зависящее от дозы снижение массы плода у самок, получавших бринзоламид перорально: от незначительного снижения (примерно 5-6 %) при дозе 2 мг/кг/сут до примерно 14 % при дозе 18 мг/кг/сут. 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. Исследование токсического воздействия тимолола на репродуктивную функцию показали замедленную оксификацию 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) и повышенную резорбцию плода у кроликов (при введении дозы 90 мг/кг/сут, что в 6400 раз превышает ежедневную клиническую дозу).

Клинические характеристики.

Показания.

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

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или к любым вспомогательным веществам препарата.
- Повышенная чувствительность к другим β -блокаторам.
- Повышенная чувствительность к сульфониамам (см. раздел «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. Выраженная сердечная недостаточность, кардиогенный шок.
- Тяжелый аллергический ринит.
- Гиперхлоремический ацидоз (см. Раздел «Способ применения и дозы»).
- Тяжелая почечная недостаточность.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Исследований глазных капель Бризотон по их взаимодействию 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 сообщалось 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, которые отвечают за метаболизм бринзоламида, включают CYP3A4 (основной), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Ожидается, что ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и тролеандомицин, будут угнетать метаболизм бринзоламида, связанный с изоферментом CYP3A4. Следует соблюдать осторожность при сопутствующем применении ингибиторов CYP3A4. Однако накопление бринзоламида маловероятно, поскольку он в основном выводится почками. Бринзоламид не является ингибитором изоферментов 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 (включая амиодарон), гликозидами 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 в случае внезапного прекращения 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 сообщали 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 -адренорецепторов. Частота возникновения системных побочных реакций при местном офтальмологическом применении ниже, чем при системном применении. Для того, чтобы уменьшить системную абсорбцию, см. раздел «Способ применения и дозы».

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

Нарушения со стороны сердца.

β -блокаторы следует применять с осторожностью пациентам с сердечно-сосудистыми 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 сердечно-сосудистыми заболеваниями, чтобы не пропустить симптомов ухудшения этих заболеваний и побочных реакций.

Вследствие негативного влияния 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.

Гипертиреоз

β -блокаторы могут маскировать симптомы гипертиреоза.

Мышечная слабость

Сообщали об усилении проявлений мышечной слабости, связанной с миастеническими симптомами (например диплопия, птоз и общая слабость), которые проявлялись при применении блокаторов β -адренорецепторов.

Нарушение функции органов дыхания

Сообщали о реакциях со стороны дыхательной системы, в том числе летальный исход, 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 (ХОЗЛ) 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, который является сульфонамидом. При местном применении препарата могут возникать такие же нежелательные реакции, как и при применении сульфонамидов. Сообщали о нарушении кислотно-щелочного баланса при пероральном применении ингибиторов карбоангидразы. Поскольку есть риск возникновения метаболического ацидоза, препарат следует применять с осторожностью пациентам с риском возникновения поражения почек. В случае возникновения симптомов серьезных реакций или повышенной чувствительности применение препарата следует прекратить.

Умственная активность

Пероральные ингибиторы карбоангидразы могут ухудшить способность выполнять деятельность, которая требует 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, которые применяют для лечения анафилактических реакций.

Отслойка сосудистой оболочки глаза

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

Хирургическая анестезия

При местном применении в глаз блокаторы β -адренорецепторов могут блокировать системные бета-агонистические эффекты, например адреналина. Если пациенту назначено тимолол, анестезиолог должен быть проинформирован об этом.

Одновременное применение

Влияние на внутриглазное давление или известные системные эффекты β -блокаторов могут усиливаться при применении тимолола пациентам, которые уже получают системные β -блокаторы. Следует тщательно наблюдать за такими пациентами. 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 псевдоэкзофалиативной глаукомой или пигментной глаукомой ограничен. Следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов, рекомендуется осуществлять постоянный мониторинг ВГД.

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

Глазные капли Бризотон не исследовались у пациентов с закрытоугольной глаукомой, поэтому их применение этой категории пациентов не рекомендуется.

Офтальмологические бета-блокаторы могут вызывать 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 исследовалась.

Особое внимание следует обратить на пациентов, которые носят контактные линзы, поскольку исследований в 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 во время ношения контактных линз под тщательным наблюдением (см. ниже раздел «Бензалкония хлорид»).

Бензалкония хлорид

Глазные капли Бризотон содержат бензалкония хлорид, который может вызывать раздражение глаз 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 минут после инстилляций, прежде чем снова надевать контактные линзы.

Сообщали, что бензалкония хлорид 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 функции печени тяжелой степени.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Нет соответствующих данных по применению бринзоламида и тимолола беременным женщинам. Исследование бринзоламида на животных продемонстрировали наличие токсического воздействия на репродуктивную функцию (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»). Глазные капли Бризотон не следует применять в период беременности. Чтобы уменьшить системную абсорбцию, см. раздел «Способ применения и дозы».

Эпидемиологические исследования не выявили негативного влияния на формирование плода, однако при пероральном применении β -блокаторов показали риск для внутриутробного развития. Кроме того, при применении β -блокаторов до родов у новорожденных наблюдались признаки и симптомы β -блокады (например брадикардия, гипотензия, респираторный дистресс и гипогликемия). Новорожденные должны находиться под тщательным наблюдением в течение первых дней жизни, если мать применяла глазные капли Бризотон 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 использующим контрацептивные средства.

Период кормления грудью

Неизвестно, проникает ли бринзоламид в грудное молоко человека. Исследования на животных продемонстрировали экскрецию бринзоламида в грудное молоко при пероральном применении (см. раздел «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 является достаточным для того, чтобы вызвать клинические симптомы β -блокады у новорожденных. Чтобы уменьшить системную абсорбцию 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 для женщин и риск для ребенка.

Репродуктивная функция

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

Доклинические данные не продемонстрировали никаких 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.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

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

Временное помутнение зрения или нарушения со стороны зрения могут влиять на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. Если помутнение зрения возникает во время закапывания, пациенту необходимо подождать, пока зрение восстановится, 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»).

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 области носослезного отверстия или закрыть веки. Это снижает системные побочные реакции и повышает местную активность (см. раздел «Особенности применения»).

Если дозу пропущено, 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 применения другого средства следует прекратить, начав применение глазных капель Бризотон со следующего дня.

Пациенты с нарушениями функции печени и почек

Не проводили каких-либо исследований препарата Бризотон или глазных капель тимолола 5 мг/мл у пациентов с нарушениями функции печени и почек. Нет необходимости в коррекции дозы препарата пациентам с нарушениями функции печени или пациентам с нарушениями функции 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. раздел «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 предупредить загрязнение кончика капельницы и содержимого флакона, необходимо соблюдать осторожность и не касаться век, прилегающих областей или других поверхностей кончиком флакона-капельницы. Пациенту следует рекомендовать плотно закрывать флакон после применения капель.

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

Дети.

Безопасность и эффективность применения глазных капель Бризотон детям до 18 лет не установлены. Данные по применению 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, развиваться ацидозное состояние, а также возможное влияние на центральную нервную систему. Необходимо контролировать уровень электролитов в сыворотке крови (особенно калия) и уровень pH крови. Исследования продемонстрировали, что тимолол трудно выводится из организма путем 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 приблизительно 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 приведенных ниже побочных реакциях, классифицированных следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) или очень редко ($< 1/10000$) или частота возникновения неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным). В рамках каждой группы побочные реакции указаны в порядке уменьшения их степени тяжести.

Виды органов и систем	Побочные реакции (соответствующий термин MedDRA (в. 18.0))
Инфекционные и	Частота неизвестна: ринофарингит ³ , фарингит ³ , синусит ³ , ринит ³

паразитарные заболевания	
Заболевания крови и лимфатической системы	<u>Нечасто</u> : снижение количества лейкоцитов ¹ <u>Частота неизвестна</u> : снижение количества эритроцитов ³ , повышение уровня хлоридов в крови ³
Со стороны иммунной системы	<u>Частота неизвестна</u> : 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	<u>Частота неизвестна</u> : гипогликемия ²
Психические расстройства	<u>Редко</u> : бессонница ¹ . <u>Частота неизвестна</u> : депрессия ¹ , потеря памяти ² , апатия ³ , угнетение настроения ³ , уменьшение либидо ³ , ночные кошмары ^{2,3} , нервозность ³
Со стороны нервной системы	<u>Часто</u> : дисгевзия ¹ . <u>Частота неизвестна</u> : ишемия сосудов головного мозга ² , инсульт ² , потеря сознания ² , усиление признаков и симптомов миастении gravis ² , сонливость ³ , нарушение моторики ³ , амнезия ³ , ухудшение памяти ³ , парестезия ^{2,3} , тремор ³ , гипестезия ³ , потеря вкуса ³ , головокружение ^{1,2} , головная боль ¹
Офтальмологические нарушения	<u>Часто</u> : точечный кератит ¹ , затуманивание зрения ¹ , боль в глазах ¹ , раздражение глаз ¹ . <u>Нечасто</u> : кератит ^{1,2,3} , сухость глаз ¹ , окраска роговицы ¹ , выделения из глаз ¹ , зуд глаз ^{1,3} , ощущение инородного тела в глазах ¹ , глазная гиперемия ¹ , гиперемия конъюнктивы ¹ . <u>Редко</u> : эрозия роговицы ¹ , опалесценция в передней камере глаза ¹ , светобоязнь ¹ , повышенное слезотечение, гиперемия склеры ¹ , эритема век ¹ , образование чешуек по краям век ¹ <u>Частота неизвестна</u> : увеличение экскавации диска зрительного нерва ³ , отслойка сосудистой оболочки глаза после трабекулотомии ² (см. раздел «Особенности применения»), кератопатия ³ , дефект эпителия роговицы ³ , нарушения со стороны эпителия роговицы ³ , повышение внутриглазного давления ³ , преципитаты в глазу ³ , окраска роговицы ³ , отек роговицы ³ , снижение чувствительности роговицы ² , конъюнктивит ³ , мейбомии 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 кератоконъюнктивит ³ , гипестезия глаза ³ , пигментация склеры ³ , субконъюнктивальная киста ³ , нарушение зрения ³ , отек глаз ³ , аллергические проявления со стороны глаз ³ , мадароз ³ , нарушения со стороны век ³ , отек век ¹ , птоз ²
Со стороны органов слуха и равновесия	<u>Частота неизвестна</u> : вертиго ³ , шум в ушах ³
Со стороны сердечной системы	<u>Часто</u> : снижение частоты сердечных сокращений/уменьшение пульса ¹ <u>Частота неизвестна</u> : остановка сердца ² , ухудшение функции сердца ² , застойная сердечная недостаточность ² , атриовентрикулярная блокада ² , кардио-респираторный дистресс ³ , стенокардия ³ , брадикардия ^{2,3} , нерегулярность частоты сердечных сокращений ³ , аритмия ^{2,3} , ускоренное сердцебиение ^{2,3} , тахикардия ³ , повышенная частота сердечных сокращений ³ , боль в груди ² , отек ²
Сосудистые нарушения	<u>Нечасто</u> : снижение артериального давления ¹ <u>Частота неизвестна</u> : гипотензия ² , гипертензия ³ , повышение

	артериального давления ¹ , феномен Рейно ² , похолодание конечностей ²
Со стороны дыхательной системы, торакальные и медиастинальные нарушения	<u>Нечасто</u> : кашель ¹ . <u>Редко</u> : боль в глотке ¹ , ринорея ¹ <u>Частота неизвестна</u> : бронхоспазм ² (преимущественно у пациентов с предварительно существующим бронхоспастическим заболеванием), одышка ¹ , астма ³ , носовое кровотечение ¹ , гиперактивность бронхов ³ , раздражение горла ³ , заложенность носа ³ , застой в верхних дыхательных путях ³ , избыточная секреция носоглоточной слизи ³ , чихание ³ , сухость в носу ³
Со стороны желудочно-кишечного тракта	<u>Частота неизвестна</u> : 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 , расстройства желудочно-кишечного тракта ³ , гипестезия ротовой полости ³ , парестезии ротовой полости ³ , метеоризм ³
Со стороны печени и желчевыводящих путей	<u>Частота неизвестна</u> : отклонения от нормы показателей печеночных проб ³
Со стороны кожи и подкожных тканей	<u>Частота неизвестна</u> : крапивница ³ , макулопапулезная сыпь ^{2,3} , генерализованный зуд ³ , уплотнения кожи ³ , дерматит ³ , алопеция ¹ , псориазоподобные высыпания или обострение псориаза ² , высыпания ¹ , эритема ^{1,3}
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	<u>Частота неизвестна</u> : миалгия ¹ , спазмы мышц ³ , артралгия ³ , боль в спине ³ , боль в конечностях ³
Со стороны почек и мочевыводящих путей	<u>Нечасто</u> : наличие крови в моче ¹ <u>Частота неизвестна</u> : боль в области почек ³ , поллакиурия ³
Нарушение репродуктивной функции и функции молочной железы	<u>Частота неизвестна</u> : нарушение эрекции ³ , половая дисфункция ² , снижение либидо ²
Нарушение общего характера и состояния, связанные с местом введения	<u>Нечасто</u> : недомогание ^{1,3} <u>Частота неизвестна</u> : боль в груди ¹ , боль ³ , повышенная утомляемость ^{1,2} , астения ^{2,3} , дискомфорт в грудной клетке ³ , ощущение тревоги ³ , раздражительность ³ , периферический отек ³ , остатки лекарственного препарата ³
Лабораторные показатели	<u>Нечасто</u> : повышение уровня калия в крови ¹ , повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови ¹

¹Побочные реакции, наблюдавшиеся при применении комбинации бринзоламида/тимолола в глазных каплях.

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

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

Описание некоторых побочных реакций

Дисгевзия (горький или необычный привкус во рту после закапывания) была системной побочной реакцией, связанной с применением комбинации бринзоламида/тимолола в глазных каплях, о которой часто сообщали в клинических исследованиях. Она, вероятно, была связана с бринзоламидом и вызвана попаданием глазных капель в носоглотку через носослезный канал. Прижатие в области носослезного канала 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 абсорбируется в системный кровоток. Это может вызвать такие же побочные реакции, которые свойственны системным β -блокаторам. Приведенные побочные реакции включают реакции, присущие классу офтальмологических β -блокаторов.

Выше приведены дополнительные побочные реакции, связанные с применением отдельных компонентов, которые могут потенциально 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 следующих побочных реакциях во время терапии с системным применением тимолола: отек легких, снижение уровня физических нагрузок, повышенная потливость, эксфолиативный дерматит, снижение концентрации, затрудненное мочеиспускание, гипергликемия, хрипы, неспецифическая тромбоцитопеническая пурпура.

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 первого вскрытия флакона – 28 суток.

Не использовать препарат после окончания 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. ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

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

Дата последнего пересмотра. 14.11.2019.