# УТВЕРЖДЕНО

Приказ Министерства здравоохранения Украины

14.11.2019 № 2283

**регистрационное удостоверение**

**№ UA/17723/01/01**

**ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ**

**Приказ Министерства**

**здравоохранения Украины**

**02.07.2020 № 1500**

## ИНСТРУКЦИЯ

**по медицинскому применению лекарственного средства**

БРИЗОТОН®

**(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.

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

***Фармакологические свойства.***

*Фармакологические.*

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 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 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 ± 3,29 мкM, 18,1 ± 2,68 мкM и 18,4 ± 3,01 мкM 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 (Cmax) тимолола в плазме крови и значение концентрация-время (AUC0-12год) составляли соответственно на 27 % и 28 % меньше (Cmax: 0,824 ± 0,453 нг/мл; AUC0-12год: 4,71 ± 4,29 нг·ч/мл) по сравнению с применением тимолола 5 мг/мл (Cmax: 1,13 ± 0,494 нг/мл; AUC0-12ч: 6,58 ± 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 (Cmax) тимолола в плазме крови достигалось через 0,79±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 О-дезметила (< 1 %).

Тимолол и его метаболиты в основном выводятся почками. Примерно 20 % дозы тимолола выводится с мочой в неизмененном виде, а остаток выводится также с мочой в виде метаболитов. Период полувыведения тимолола из плазмы крови t1/2составляет 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 оссификации 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 оссификацию 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-блокаторов.
* Повышенная чувствительность к сульфонамидам (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 Р450, которые отвечают за метаболизм бринзоламида, включают CYP3A4 (основной), CYP2A6, CYP2B6, CYP2С8 и CYP2С9. 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 Р450.

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 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 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.

Гипертиреоидизм.

β-блокаторы могут маскировать симптомы гипертиреоидизма.

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 псевдоэксфолиативной 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 инстилляции, 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, развиться ацидозное состояние, а также возможное влияние на центральную нервную систему. Необходимо контролировать уровень электролитов в сыворотке крови (особенно калия) и уровень рН 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 (≥1/10), часто (≥1/100 до <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 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 паразитарные заболевания | Частота неизвестна: ринофарингит3, фарингит3, синусит3, ринит3 |
| Заболевания крови и лимфатической системы | Нечасто: Снижение количества лейкоцитив1Частота неизвестна: снижение количества еритроцитив3, повышение уровня хлоридов в крови3 |
| Со стороны иммунной системы | Частота неизвестна: анафилаксия2, анафилактический шок1, системные аллергические реакции, включая ангионевротический отек2, локальные и генерализованные высыпания2, повышенная чуствительность1, крапивница2, зуд2 |
| Со стороны обмена веществ | Частота неизвестна: гипогликемия2 |
| Психические расстройства | Редко: безсонница1.Частота неизвестна: депрессия1, потеря памяти2, апатия3, угнетение настроения3, уменьшение либидо3, ночные кошмары2,3, нервозность3 |
| Со стороны нервной системы | Часто: дисгевзия1.Частота неизвестна: ишемия сосудов головного мозга2, инсульт2, потеря сознания2, усиление признаков и симптомов миастении gravis2, сонливость3, нарушение моторики3, амнезия3, ухудшение памяти3, парестезия2,3, тремор3, гипестезия3, потеря вкуса3, головокружение1,2, головная боль1 |
| Офтальмологические нарушения | Часто: точечный кератит1, затуманивание зрения1, боль в глазах1, раздражение глаз1.Нечасто: кератит1,2,3, сухость глаз1, окраска роговицы1, выделения из глаз1, зуд глаз1,3, ощущение инородного тела в глазах1, глазная гиперемия1, гиперемия конъюнктивы1.Редко: эрозия роговицы1, опалесценция в передней камере глаза1, светобоязнь1, повышенное слезотечение, гиперемия склеры1, эритема век1, образование чешуек по краям век1Частота неизвестна: увеличение экскавации диска зрительного нерва3, отслойка сосудистой оболочки глаза после трабекулотомии2 (см. раздел «Особенности применения»), кератопатия3, дефект эпителия роговицы3, нарушения со стороны эпителия роговицы3, повышение внутриглазного давления3, преципитаты в глазу3, окраска роговицы3, отек роговицы3 , снижение чувствительности роговицы2, конъюнктивит3, мейбомиит3, диплопия2,3, повышенная чувствительность к яркому свету3, фотопсия3, снижение остроты зрения2,3, ухудшение зрения1, птеригиум3, глазной дискомфорт3, сухой кератоконъюнктивит3, гипестезия глаза3, пигментация склеры3, субконъюнктивальная киста3, нарушение зрения3, отек глаз3, аллергические проявления со стороны глаз3, мадароз3, нарушения со стороны век3, отек век1, птоз2 |
| Со стороны органов слуха и равновесия | Частота неизвестна: вертиго3, шум в ушах3 |
| Со стороны сердечно-сосудистой системы | Часто: снижение частоты сердечных сокращений/уменьшение пульса1Частота неизвестна: остановка сердца2, ухудшение функции сердца2, застойная сердечная недостаточность2, атриовентрикулярная блокада2, кардио-респираторный дистресс3, стенокардия3, брадикардия2,3, нерегулярность частоты сердечных сокращений3, аритмия2,3, ускоренное серцебиение2,3, тахикардия3, повышенная частота сердечных сокращений3, боль в груди2, отек2 |
| Сосудистые нарушения | Нечасто: снижение артериального давления1.Частота неизвестна: гипотензия2, гипертензия3, повышение артериального давления1, феномен Рейно2, похолодание конечностей2 |
| Со стороны дыхательной системы, торакальные и медиастинальные нарушения | Нечасто: кашель1.Редко: боль в глотке1, ринорея1Частота неизвестна: бронхоспазм2 (преимущественно у пациентов с предварительно существующим бронхоспастическим заболеванием), одышка1, астма3, носовое кровотечение1, гиперактивность бронхов3, раздражение горла3, заложенность носа3, застой в верхних дыхательных путях3, избыточная секреция носоглоточной слизи3, чихание3, сухость в носу3 |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта | Частота неизвестна: рвота2,3, боль в верхней части живота1,3, боль в животе2, диарея1,3, сухость во рту1, тошнота1, эзофагит3, диспепсия2,3, абдоминальный дискомфорт3, дискомфорт в желудке3, усиление перистальтики кишечника3, расстройства желудочно-кишечного тракта3, гипестезия ротовой полости3, парестезии ротовой полости3, метеоризм3 |
| Со стороны печени и желчевыводящих путей | Частота неизвестна: отклонения от нормы показателей печеночных проб3 |
| Со стороны кожи и подкожных тканей | Частота неизвестна: крапивница3, макулопапулезная сыпь2,3, генерализованный зуд3, уплотнения кожи3, дерматит3, алопеция1, псориазоподобные высыпания или обострение псориаза2, высыпания1, эритема1,3 |
| Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани | Частота неизвестна: миалгия1, спазмы мышц3, артралгия3, боль в спине3, боль в конечностях3 |
| Со стороны почек и мочевыводящих путей | Нечасто6 наличие крови в моче1Частота неизвестна:боль в области почек3, поллакиурия3 |
| Нарушение репродуктивной функции и функции молочной железы | Частота неизвестна:нарушение эрекции3, половая дисфункция2, снижение либидо2 |
| Нарушение общего и состояния, связанные с местом введения | Нечасто: недомагание1,3Частота неизвестна: боль в груди1, боль3, повышенная утомляемость1,2, астения2,3, дискомфорт в грудной клетке3, ощущение тревоги3, раздражительность3, периферический отек3, остатки лекарственного препарата3 |
| лабораторные показатели | Нечасто: повышение уровня калия в крови1, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови1 |

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 побочные реакции

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

***Срок годности.***

2 года.

Срок годности после вскрытия флакона - 28 суток.

Не использовать после истечения 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 адрес места осуществления его деятельности.**

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

**Дата последнего просмотра.** 02.07.2020.