МИНЗДРАВ РОССИИ
05 05 22
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**СИМБРИНЗА®**

Капли глазные, 2 мг/мл + 10 мг/мл

«с.а. Алкон-Куврер н.в.», Бельгия

**Изменение № 4**

Дата внесения изменения «05 05 22» _____20 _____г.

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| **Фармакологические свойства** | **Фармакологические свойства** |
| ***Фармакодинамика*** | ***Фармакодинамика*** |
| *Механизм действия* | *Механизм действия* |
| Препарат Симбринза® содержит два действующих вещества: бринзоламид и бримонидина тартрат. Эти два компонента снижают внутриглазное давление (ВГД) у пациентов с открытоугольной глаукомой (ОУГ) и внутриглазной гипертензией (ВГГ), подавляя образование водянистой влаги в цилиарном теле. Хотя и бринзоламид, и бримонидин снижают ВГД путем подавления образования водянистой влаги, их механизмы действия различны. | Препарат Симбринза® содержит два действующих вещества: бринзоламид и бримонидина тартрат. Эти два компонента снижают внутриглазное давление (ВГД) у пациентов с открытоугольной глаукомой (ОУГ) и внутриглазной гипертензией (ВГГ), подавляя образование водянистой влаги в цилиарном теле. Хотя и бринзоламид, и бримонидин снижают ВГД путем подавления образования водянистой влаги, их механизмы действия различны. |
| Бринзоламид действует путем ингибирования фермента карбоангидразы 2 типа (КА-II) в ресничном эпителии, что уменьшает образование ионов бикарбоната с последующим уменьшением прохождения | Бринзоламид действует путем ингибирования фермента карбоангидразы 2 типа (КА-II) в ресничном эпителии, что уменьшает образование ионов бикарбоната с последующим уменьшением прохождения |

145481

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| натрия и жидкости через ресничный эпителий, что приводит к уменьшению образования водянистой влаги. Бримонидин, агонист альфа-2-адренергических рецепторов, ингибирует фермент аденилатциклазу и подавляет цАМФ-зависимое образование водянистой влаги. Кроме того, применение бримонидина приводит к увеличению увеосклерального оттока. | натрия и жидкости через ресничный эпителий, что приводит к уменьшению образования водянистой влаги. Бримонидин, агонист альфа-2-адренергических рецепторов, ингибирует фермент аденилатциклазу и подавляет цАМФ-зависимое образование водянистой влаги. Кроме того, применение бримонидина приводит к увеличению увеосклерального оттока. |
| ***Фармакокинетика*** | ***Фармакокинетика*** |
| *Абсорбция* | *Абсорбция* |
| После местного применения бринзоламид всасывается через роговицу. Вещество также проникает в системный кровоток, где прочно связывается с карбоангидразой в эритроцитах. Концентрации бринзоламида в плазме крови очень низкие. Период полувыведения из крови у людей длительный (>100 дней), вследствие связывания с карбоангидразой эритроцитов. | После местного применения бринзоламид всасывается через роговицу. Вещество также проникает в системный кровоток, где прочно связывается с карбоангидразой в эритроцитах. Концентрации бринзоламида в плазме крови очень низкие. Период полувыведения из крови у людей длительный (>100 дней), вследствие связывания с карбоангидразой эритроцитов. |
| Бримонидин быстро всасывается в ткани глаза после местного применения. В исследованиях на кроликах максимальная концентрация в тканях глаза в большинстве случаев достигалась менее чем за час. Максимальные концентрации в плазме крови человека составляют <1 нг/мл и достигаются в течение <1 часа. Период полувыведения из плазмы крови составляет около 2-3 часов. При постоянном применении накопления не наблюдается. | Бримонидин быстро всасывается в ткани глаза после местного применения. В исследованиях на кроликах максимальная концентрация в тканях глаза в большинстве случаев достигалась менее чем за час. Максимальные концентрации в плазме крови человека составляют <1 нг/мл и достигаются в течение <1 часа. Период полувыведения из плазмы крови составляет около 2-3 часов. При постоянном применении накопления не наблюдается. |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| В клиническом исследовании изучалась фармакокинетика препарата Симбринза® при местном назначении 2 и 3 раза в сутки в сравнении с монотерапией бринзоламидом и бримонидином, применяемых в тех же режимах дозирования. Фармакокинетика бринзоламида и N-дезэтилбринзоламида в цельной крови при достижении равновесной концентрации была сходной при применении комбинированного препарата Симбринза и монотерапии бринзоламидом. Аналогично, фармакокинетика бримонидина при достижении равновесного состояния в плазме при применении фиксированной комбинации была схожа с той, которая наблюдалась при отдельном применении бримонидина, за исключением группы применения препарата Симбринза® два раза в сутки, в которой среднее значение AUC0-12 часов было примерно на 25% меньше, чем при монотерапии бримонидином два раза в сутки.<br>*Распределение*<br>В исследованиях на кроликах максимальные концентрации бринзоламида в тканях глаза после местного применения достигаются в переднем отрезке глаза: в роговице, конъюнктиве, водянистой влаге, радужке и цилиарном теле. Длительное присутствие в тканях глаза обусловлено связыванием препарата с карбоангидразой. Бринзоламид | В клиническом исследовании изучалась фармакокинетика препарата Симбринза® при местном назначении 2 и 3 раза в сутки в сравнении с монотерапией бринзоламидом и бримонидином, применяемых в тех же режимах дозирования. Фармакокинетика бринзоламида и N-дезэтилбринзоламида в цельной крови при достижении равновесной концентрации была сходной при применении комбинированного препарата Симбринза® и монотерапии бринзоламидом. Аналогично, фармакокинетика бримонидина при достижении равновесного состояния в плазме при применении фиксированной комбинации была схожа с той, которая наблюдалась при отдельном применении бримонидина, за исключением группы применения препарата Симбринза® два раза в сутки, в которой среднее значение AUC0-12 часов было примерно на 25% меньше, чем при монотерапии бримонидином два раза в сутки.<br>*Распределение*<br>В исследованиях на кроликах максимальные концентрации бринзоламида в тканях глаза после местного применения достигаются в переднем отрезке глаза: в роговице, конъюнктиве, водянистой влаге, радужке и цилиарном теле. Длительное присутствие в тканях глаза обусловлено связыванием препарата с карбоангидразой. Бринзоламид |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| умеренно связывается (около 60 %) с белками плазмы крови человека. | умеренно связывается (около 60 %) с белками плазмы крови человека. |
| Бримонидин проявляет сродство к пигментированным тканям глаза, в частности, радужке и цилиарному телу, что обусловлено известной способностью молекулы к связыванию с меланином. Однако, клинические и доклинические данные по безопасности показывают, что препарат хорошо переносится и безопасен при постоянном применении. | Бримонидин проявляет сродство к пигментированным тканям глаза, в частности, радужке и цилиарному телу, что обусловлено известной способностью молекулы к связыванию с меланином. Однако, клинические и доклинические данные по безопасности показывают, что препарат хорошо переносится и безопасен при постоянном применении. |
| *Метаболизм* | *Метаболизм* |
| Бринзоламид метаболизируется изоферментами цитохрома Р450 в печени, в частности, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Основным метаболитом является N-дезэтилбринзоламид, за которым следуют N-десметоксипропиловый и O-десметиловый метаболиты, а также аналог N-пропионовой кислоты, образованный при окислении N-пропильной боковой цепи O-десметилбринзоламида. Бринзоламид и N-дезэтилбринзоламид не ингибируют изоферменты цитохрома Р450 при концентрациях, по крайней мере в 100 раз превышающих максимальные системные концентрации. | Бринзоламид метаболизируется изоферментами цитохрома Р450 в печени, в частности, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Основным метаболитом является N-дезэтилбринзоламид, за которым следуют N-десметоксипропиловый и O-десметиловый метаболиты, а также аналог N-пропионовой кислоты, образованный при окислении N-пропильной боковой цепи O-десметилбринзоламида. Бринзоламид и N-дезэтилбринзоламид не ингибируют изоферменты цитохрома Р450 при концентрациях, по крайней мере в 100 раз превышающих максимальные системные концентрации. |
| Бримонидин интенсивно метаболизируется печеночной альдегидоксидазой с образованием 2-оксобримонидина, 3-оксобримонидина и 2,3-диоксобримонидина, | Бримонидин интенсивно метаболизируется печеночной альдегидоксидазой с образованием 2-оксобримонидина, 3-оксобримонидина и 2,3-диоксобримонидина, |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| являющихся основными метаболитами. Также наблюдается окислительное расщепление имидазолинового кольца до 5-бромо-6-гуанидинохиноксалина. | являющихся основными метаболитами. Также наблюдается окислительное расщепление имидазолинового кольца до 5-бромо-6-гуанидинохиноксалина. |
| *Выведение* | *Выведение* |
| Бринзоламид, главным образом, выводится с мочой в неизмененном виде. У людей в моче определяется 60% бринзоламида и 6% N-десэтилбринзоламида от введенной дозы. У крыс была также показана экскреция препарата с желчью (около 30% от введенной дозы) преимущественно в виде метаболитов. | Бринзоламид, главным образом, выводится с мочой в неизмененном виде. У людей в моче определяется 60% бринзоламида и 6% N-**дезэтилбринзоламида** от введенной дозы. У крыс была также показана экскреция препарата с желчью (около 30% от введенной дозы) преимущественно в виде метаболитов. |
| Бримонидин выводится преимущественно с мочой в виде метаболитов. В доклинических экспериментах in vivo метаболиты в моче составляли от 60 % до 75 % от введенной дозы препарата как при пероральном, так и внутривенном путях введения . | Бримонидин выводится преимущественно с мочой в виде метаболитов. В доклинических экспериментах in vivo метаболиты в моче составляли от 60 % до 75 % от введенной дозы препарата как при пероральном, так и внутривенном путях введения. |
| *Линейность/нелинейность* | *Линейность/нелинейность* |
| Фармакокинетика бринзоламида по своей природе является нелинейной за счет насыщаемого связывания с карбоангидразой в цельной крови и различных тканях. Экспозиция в равновесном состоянии не увеличивается пропорционально дозе. | Фармакокинетика бринзоламида по своей природе является нелинейной за счет насыщаемого связывания с карбоангидразой в цельной крови и различных тканях. Экспозиция в равновесном состоянии не увеличивается пропорционально дозе. |
| Напротив, бримонидин демонстрирует линейную фармакокинетику в клиническом терапевтическом диапазоне доз. | Напротив, бримонидин демонстрирует линейную фармакокинетику в клиническом терапевтическом диапазоне доз. |
| *Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики* | *Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики* |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| Препарат Симбринза предназначен для местного действия внутри тканей глаза. Оценка внутриглазной экспозиции у человека эффективных доз не представляется возможной. Влияние фармакокинетики и фармакодинамики препарата у людей на снижение ВГД не установлено.<br>*Другие особые популяции пациентов*<br>Исследования с целью определения влияния возраста, расы, нарушения функции почек или печени при применении препарата Симбринза® не проводились.<br>Исследование применения бринзоламида у японцев по сравнению с пациентами других национальностей показало сходную системную фармакокинетику в обеих группах.<br>Исследование бринзоламида у пациентов с нарушением функции почек показало, что системная экспозиция бринзоламида и N-дезэтилбринзоламида у пациентов с умеренным нарушением функции почек в 1,6-2,8 раз превышает таковую у пациентов с нормальной функцией почек. Данное увеличение равновесных концентраций препарата и его метаболитов не вызывало ингибирования карбоангидразы эритроцитов до уровней, ассоциированных с системными побочными эффектами. Однако, применение комбинированного препарата противопоказано у пациентов с тяжелым | Препарат Симбринза® предназначен для местного действия внутри тканей глаза. Оценка внутриглазной экспозиции у человека эффективных доз не представляется возможной. Влияние фармакокинетики и фармакодинамики препарата у людей на снижение ВГД не установлено.<br>*Другие особые популяции пациентов*<br>Исследования с целью определения влияния возраста, расы, нарушения функции почек или печени при применении препарата Симбринза® не проводились.<br>Исследование применения бринзоламида у японцев по сравнению с пациентами других национальностей показало сходную системную фармакокинетику в обеих группах.<br>Исследование бринзоламида у пациентов с нарушением функции почек показало, что системная экспозиция бринзоламида и N-дезэтилбринзоламида у пациентов с умеренным нарушением функции почек в 1,6-2,8 раз превышает таковую у пациентов с нормальной функцией почек. Данное увеличение равновесных концентраций препарата и его метаболитов не вызывало ингибирования карбоангидразы эритроцитов до уровней, ассоциированных с системными побочными эффектами. Однако, применение комбинированного препарата противопоказано у пациентов с тяжелым |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин).<br>$C_{max}$, AUC и период полувыведения бримонидина сходны у пожилых пациентов (>65 лет) и взрослых пациентов более молодого возраста. Влияние нарушения функции почек и печени на системную фармакокинетику бримонидина не оценивалось. Учитывая низкую системную экспозицию бримонидина после местного офтальмологического применения, предполагается, что изменения экспозиции в плазме не будут клинически значимыми.<br>*Дети*<br>Системная фармакокинетика бринзоламида и бримонидина, в монотерапии или в комбинации, у пациентов детского возраста не изучалась. | нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин).<br>$C_{max}$, AUC и период полувыведения бримонидина сходны у пожилых пациентов (>65 лет) и взрослых пациентов более молодого возраста. Влияние нарушения функции почек и печени на системную фармакокинетику бримонидина не оценивалось. Учитывая низкую системную экспозицию бримонидина после местного офтальмологического применения, предполагается, что изменения экспозиции в плазме не будут клинически значимыми.<br>*Дети*<br>Системная фармакокинетика бринзоламида и бримонидина, в монотерапии или в комбинации, у пациентов детского возраста не изучалась. |
| **Показания к применению**<br>Снижение повышенного внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с открытоугольной глаукомой или офтальмогипертензией, у которых монотерапия не обеспечивает достаточного снижения ВГД. | **Показания к применению**<br>**Препарат Симбринза® показан для** снижения повышенного внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с открытоугольной глаукомой или офтальмогипертензией, у которых монотерапия не обеспечивает достаточного снижения ВГД. |
| **Противопоказания**<br>- Гиперчувствительность к действующим или вспомогательным веществам, или к сульфонамидам; | **Противопоказания**<br>- Гиперчувствительность к действующим или вспомогательным веществам, или к сульфонамидам; |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| - При терапии ингибиторами моноаминоксидазы (МАО);<br>-При применении антидепрессантов, оказывающие влияние на норадренергическую передачу (например, трициклические антидепрессанты и миансерин);<br>- Тяжелое нарушением функции почек;<br>- Гиперхлоремический ацидоз;<br>- Новорожденные и дети в возрасте до 2 лет; | - При терапии ингибиторами моноаминоксидазы (МАО);<br>- При применении антидепрессантов, оказывающие влияние на норадренергическую передачу (например, трициклические антидепрессанты и миансерин);<br>- Тяжелое **нарушение** функции почек;<br>- Гиперхлоремический ацидоз;<br>- Новорожденные и дети в возрасте до 2 лет. |
| **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**<br>*Беременность*<br>Данные о применении препарата Симбринза® у беременных женщин отсутствуют или ограничены.<br>Бринзоламид не оказывал тератогенного действия у крыс и кроликов после системного применения.<br>В исследованиях перорального применения бринзоламида у животных прямого отрицательного действия на репродуктивную функцию не выявлено. | **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**<br>*Беременность*<br>Данные о применении препарата Симбринза® у беременных женщин отсутствуют или ограничены.<br>Бринзоламид не оказывал тератогенного действия у крыс и кроликов после системного применения.<br>В исследованиях перорального применения бринзоламида у животных прямого отрицательного действия на репродуктивную функцию не выявлено.<br>**В исследованиях репродуктивной токсичности бринзоламид в случае его перорального введения крысам в периоде органогенеза оказывал токсическое действие на плод в дозе, которая в пересчете на вес тела (ВТ) в 375 раз превышала максимальную рекомендованную дозу для** |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| | **внутриглазного применения у человека (МРДГЧ). У кроликов, которым в периоде органогенеза перорально вводили бринзоламид в дозе, которая в пересчете на ВТ превышала МРДГЧ в 125 раз, токсического действия на плод не наблюдалось.**<br><br>**У крыс и кроликов, которым в периоде органогенеза перорально вводили бримонидин в дозах, которые в пересчете на концентрацию в плазме превышали МРДГЧ в 107 и 27 раз соответственно, признаков тератогенного действия или эмбриотоксичности отмечено не было.** |
| В исследованиях на животных бримонидин проникал через плаценту и в ограниченных количествах попадал в кровоток эмбриона.<br>Не рекомендуется применять препарат Симбринза® во время беременности и у женщин, репродуктивного возраста, не использующих надежных мер контрацепции. | В исследованиях на животных бримонидин проникал через плаценту и в ограниченных количествах попадал в кровоток эмбриона.<br>Не рекомендуется применять препарат Симбринза® во время беременности и у женщин репродуктивного возраста, не использующих надежных мер контрацепции.<br>**Во время беременности препарат Симбринза® следует применять лишь в том случае, если ожидаемая польза для матери перевешивает потенциальный риск для плода.** |
| *Грудное вскармливание*<br>Не установлено, выделяется ли препарат Симбринза® с грудным молоком у женщин. | *Грудное вскармливание*<br>**Данные по влиянию бринзоламида или бримонидина тартрата на выработку молока у женщин, кормящих грудью, или** |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| Имеющиеся фармакодинамические/токсикологические данные исследований на животных показали, что после перорального применения в грудное молоко выделяется минимальное количество бринзоламида. Бримонидин выделяется в грудное молоко после перорального применения.<br>Препарат Симбринза® не следует применять в период грудного вскармливания. | **на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, отсутствуют.**<br>**Неизвестно, проникает ли бринзоламид или бримонидин в грудное молоко у женщин после местного внутриглазного применения препарата Симбринза®.**<br>**У лактирующих крыс, которые в двух различных исследованиях перорально получали бринзоламид или бримонидин, последние обнаруживались в грудном молоке.**<br>**Риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, исключить нельзя. Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении/отказе от терапии препаратом следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы от терапии для женщины.** |
| *Фертильность*<br>Доклинические данные не показали влияния бринзоламида или бримонидина на фертильность.<br>Нет данных о влиянии препарата Симбринза® на фертильность при местном офтальмологическом применении у людей. | *Фертильность*<br>**Исследований влияния местного внутриглазного применения препарата Симбринза® на фертильность человека не проводили. У крыс никакого влияния бринзоламида (в дозах, до 375 раз превышавших МРДГЧ в пересчете на ВТ) и бримонидина (в дозах, до 60 раз превышавших МРДГЧ в пересчете на AUC) на фертильность выявлено не было.**<br>**В случае местного внутриглазного применения препарата Симбринза® у** |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| | **людей никакого влияния на мужскую или женскую фертильность не ожидается** |
| **Способ применения и дозы**<br>Препарат предназначен для местного применения.<br>У взрослых препарат применяют по 1 капле препарата Симбринза® в конъюнктивальный мешок 2 раза в сутки.<br>Перед применением флакон необходимо хорошо встряхнуть.<br><br>После применения препарата для уменьшения риска развития системных побочных реакций рекомендуется закрытие век и легкое надавливание пальцем на область проекции слезных мешков у внутреннего угла глаза в течение 2 минут после инстилляции препарата - это снижает системную абсорбцию препарата и способствует усилению местного действия. (см. раздел «Особые указания»).<br><br>Не следует прикасаться кончиком пипетки флакона к векам и другим поверхностям, чтобы избежать контаминации раствора.<br><br>Плотно закрывайте флакон после применения. | **Способ применения и дозы**<br>Препарат предназначен для местного **(офтальмологического)** применения.<br>**Рекомендуемая доза для взрослых – по одной капле в пораженный глаз(-а) до 2 раз в сутки.**<br>Перед применением флакон необходимо хорошо встряхнуть.<br>**После снятия крышки, если кольцо защиты от вскрытия не прилегает к горловине, его необходимо удалить перед использованием препарата.**<br>После применения препарата для уменьшения риска развития системных побочных реакций рекомендуется закрытие век и легкое надавливание пальцем на область проекции слезных мешков у внутреннего угла глаза в течение 2 минут после инстилляции препарата - это снижает системную абсорбцию препарата и способствует усилению местного действия. (см. раздел «Особые указания»).<br><br>Не следует прикасаться кончиком пипетки флакона к векам и другим поверхностям, чтобы избежать контаминации раствора. **Также следует избегать контакта кончика флакона-капельницы с глазами, так как такой контакт может травмировать глаз.**<br>Плотно закрывайте флакон после применения. |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| | **Храните флакон плотно закрытым, когда препарат не применяется.** |
| | **В случае перехода с другого антиглаукомного офтальмологического препарата на препарат Симбринза® следует сначала прекратить применение другого препарата и лишь на следующий день начать применять препарат Симбринза®.** |
| Препарат Симбринза® может применяться одновременно с другими офтальмологическими лекарственными препаратами для местного применения с целью снижения внутриглазного давления. Если применяется более чем один офтальмологический лекарственный препарат для местного применения, между применением препаратов следует соблюдать интервал не менее 5 минут.<br>В случае пропуска дозы лечение следует продолжить со следующей дозы согласно расписанию. Доза не должна превышать 1 каплю в пораженный(ые) глаз(а) 2 раза в сутки. | Препарат Симбринза® может применяться одновременно с другими офтальмологическими лекарственными препаратами для местного применения с целью снижения внутриглазного давления. Если применяется более чем один офтальмологический лекарственный препарат для местного применения, между применением препаратов следует соблюдать интервал не менее 5 минут.<br>В случае пропуска дозы лечение следует продолжить со следующей дозы согласно расписанию. Доза не должна превышать 1 каплю в пораженный(ые) глаз(а) 2 раза в сутки. |
| ***Особые группы пациентов***<br>*Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)*<br>У пациентов старше 65 лет коррекция дозы не требуется.<br>*Применение у пациентов с нарушением функции печени и/или почек* | ***Особые группы пациентов***<br>*Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)*<br>У пациентов старше 65 лет коррекция дозы не требуется.<br>*Применение у пациентов с нарушением функции печени и/или почек* |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| Применение препарата Симбринза® у пациентов с нарушением функции печени не изучалось, поэтому рекомендуется с осторожностью применять препарат у таких пациентов (см. раздел «С осторожностью»).<br>Применение препарата Симбринза® не изучалось у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) и пациентов с гиперхлоремическим ацидозом. Поскольку бринзоламид в составе препарата Симбринза® и его метаболиты выводятся из организма преимущественно почками, препарат Симбринза® противопоказан таким пациентам (см. раздел «Противопоказания»).<br>*Дети*<br>Безопасность и эффективность препарата Симбринза® у детей и подростков от 2 до 18 лет не изучались, поэтому применение препарата у данной категории пациентов не рекомендовано (см. раздел «Противопоказания »). Препарат Симбринза® противопоказан у новорожденных и детей в возрасте младше 2 лет по причинам, связанным с безопасностью (см. раздел «Противопоказания»). | Применение препарата Симбринза® у пациентов с нарушением функции печени не изучалось, поэтому рекомендуется с осторожностью применять препарат у таких пациентов (см. раздел «С осторожностью»).<br>Применение препарата Симбринза® не изучалось у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) и пациентов с гиперхлоремическим ацидозом. Поскольку бринзоламид в составе препарата Симбринза® и его метаболиты выводятся из организма преимущественно почками, препарат Симбринза® противопоказан таким пациентам (см. раздел «Противопоказания»).<br>*Дети*<br>Безопасность и эффективность препарата Симбринза® у детей и подростков от 2 до 18 лет не изучались, поэтому применение препарата у данной категории пациентов не рекомендовано (см. раздел «Противопоказания »). Препарат Симбринза® противопоказан у новорожденных и детей в возрасте младше 2 лет по причинам, связанным с безопасностью (см. раздел «Противопоказания»). |
| **Побочное действие**<br>В клинических исследованиях с применением препарата Симбринза® 2 раза в сутки наиболее распространенными нежелательными реакциями были гиперемия глаз и реакции | **Побочное действие**<br>В клинических исследованиях с применением препарата Симбринза® 2 раза в сутки наиболее распространенными нежелательными реакциями были гиперемия глаз и реакции |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| аллергического типа со стороны глаз, встречающиеся примерно у 6-7% пациентов, и дисгевзия (горький или необычный вкус во рту после закапывания), наблюдающаяся примерно у 3% пациентов. Профиль безопасности препарата Симбринза® был аналогичен профилю безопасности отдельных его компонентов (бринзоламид 10 мг/мл и бримонидин 2 мг/мл).<br>Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы во время клинических исследований с применением препарата Симбринза® 2 раза в сутки, а также во время клинических исследований и пострегистрационного наблюдения при применении отдельных компонентов, бринзоламида и бримонидина.<br>Нежелательные реакции классифицированы в соответствии со следующей классификацией: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Внутри каждой группы по частоте возникновения нежелательные реакции представлены в порядке убывания их серьезности.<br>***Инфекционные и паразитарные заболевания:***<br>нечасто – назофарингит[2], фарингит[2], синусит[2];<br>частота неизвестна – ринит[2]. | аллергического типа со стороны глаз, встречающиеся примерно у 6-7% пациентов, и дисгевзия (горький или необычный вкус во рту после закапывания), наблюдающаяся примерно у 3% пациентов.<br>Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы во время клинических исследований с применением препарата Симбринза® 2 раза в сутки, а также во время клинических исследований и пострегистрационного наблюдения при применении отдельных компонентов, бринзоламида и бримонидина.<br>**Нежелательные лекарственные реакции, отмечавшиеся в клинических исследованиях, представлены по системно-органным классам словаря MedDRA.**<br>Нежелательные реакции классифицированы в соответствии со следующей классификацией **(CIOMS III):** очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Внутри каждой группы по частоте возникновения нежелательные реакции представлены в порядке убывания их **важности.**<br>***Инфекционные и паразитарные заболевания:***<br>нечасто – назофарингит[2], фарингит[2], синусит[2];<br>частота неизвестна – ринит[2]. |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:***<br>нечасто – уменьшение количества эритроцитов[2], повышенный уровень хлоридов[2].<br>***Нарушения со стороны иммунной системы:***<br>нечасто – реакции гиперчувствительности[3].<br>***Нарушения психики:***<br>нечасто – апатия[2], депрессия[2,3], подавленное настроение[2], бессонница[1], снижение либидо[2], кошмарные сновидения[2], нервозность[2].<br>***Нарушения со стороны нервной системы:***<br>часто – сонливость[1], головокружение[3], дисгевзия[1];<br>нечасто – головная боль[1], моторная дисфункция[2], амнезия[2], ухудшение памяти[2], парестезия[2];<br>очень редко – обморок[3];<br>частота неизвестна – тремор[2], гипестезия[2], агевзия[2].<br>***Нарушения со стороны органа зрения:***<br>часто – аллергическая реакция со стороны глаз[1], кератит[1], боль в глазах[1], дискомфорт в глазах[1], нечеткость зрения[1], нарушение зрения[3], гиперемия глаз[1], побледнение конъюнктивы[3];<br>нечасто – эрозия роговицы[1], отек роговицы[2], блефарит[1], отложения в роговице (преципитаты)[1], нарушения со стороны конъюнктивы (сосочки)[1], фотофобия[1], фотопсия[2], отек глаза[2], отек века[1], отек | ***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:***<br>нечасто – уменьшение количества эритроцитов[2], повышенный уровень хлоридов[2].<br>***Нарушения со стороны иммунной системы:***<br>нечасто – реакции гиперчувствительности[3].<br>***Нарушения психики:***<br>нечасто – апатия[2], депрессия[2,3], подавленное настроение[2], бессонница[1], снижение либидо[2], кошмарные сновидения[2], нервозность[2].<br>***Нарушения со стороны нервной системы:***<br>часто – сонливость[1], головокружение[3], дисгевзия[1];<br>нечасто – головная боль[1], моторная дисфункция[2], амнезия[2], ухудшение памяти[2], парестезия[2];<br>очень редко – обморок[3];<br>частота неизвестна – тремор[2], гипестезия[2], агевзия[2].<br>***Нарушения со стороны органа зрения:***<br>часто – аллергическая реакция со стороны глаз[1], кератит[1], боль в глазах[1], дискомфорт в глазах[1], нечеткость зрения[1], нарушение зрения[3], гиперемия глаз[1], побледнение конъюнктивы[3];<br>нечасто – эрозия роговицы[1], отек роговицы[2], блефарит[1], отложения в роговице (**кератические** преципитаты)[1], нарушения со стороны конъюнктивы (сосочки)[1], фотофобия[1], фотопсия[2], отек глаза[2], отек века[1], |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| конъюнктивы[1], сухость глаза[1], выделения из глаза[1], снижение остроты зрения[2], усиленное слезоотделение[1], птеригиум[2], эритема века[1], мейбомиит[2], диплопия[2], боль в глазах при ярком свете[2], гипестезия глаза[2], пигментация склеры[2], субконъюнктивальная киста[2], чувство дискомфорта в глазах[1], астенопия[1];<br>очень редко – увеит[3], миоз[3];<br>частота неизвестна – нарушения зрения[2], мадароз[2].<br>***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:***<br>нечасто – головокружение[1], звон в ушах[2].<br>***Нарушения со стороны сердца:***<br>нечасто – кардиореспираторный дистресс[2], стенокардия[2], аритмия[3], ощущение сердцебиения[2,3], нерегулярный сердечный ритм[2], брадикардия[2,3], тахикардия[3].<br>***Нарушения со стороны сосудов:***<br>нечасто – снижение артериального давления[1];<br>очень редко – повышение артериального давления[3].<br>***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:***<br>нечасто – одышка[2], гиперреактивность бронхов[2], глоточно-гортанная боль[2], сухость в горле[1], кашель[2], носовое кровотечение[2], заложенность верхних дыхательных путей[2], заложенность носа[1], ринорея[2], раздражение | отек конъюнктивы[1], сухость глаза[1], выделения из глаза[1], снижение остроты зрения[2], усиленное слезоотделение[1], птеригиум[2], эритема века[1], мейбомиит[2], диплопия[2], боль в глазах при ярком свете[2], гипестезия глаза[2], пигментация склеры[2], субконъюнктивальная киста[2], чувство дискомфорта в глазах[1], астенопия[1];<br>очень редко – увеит[3], миоз[3];<br>частота неизвестна – нарушения зрения[2], мадароз[2].<br>***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:***<br>нечасто – **вертиго**[1], звон в ушах[2].<br>***Нарушения со стороны сердца:***<br>нечасто – кардиореспираторный дистресс[2], стенокардия[2], аритмия[3], ощущение сердцебиения[2,3], нерегулярный сердечный ритм[2], брадикардия[2,3], тахикардия[3].<br>***Нарушения со стороны сосудов:***<br>нечасто – снижение артериального давления[1];<br>очень редко – повышение артериального давления[3].<br>***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:***<br>нечасто – одышка[2], гиперреактивность бронхов[2], глоточно-гортанная боль[2], сухость в горле[1], кашель[2], носовое кровотечение[2], заложенность верхних дыхательных путей[2], заложенность носа[1], ринорея[2], раздражение |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| глотки[2], сухость в носовой полости[1], постназальный синдром[1], чихание[2];<br>частота неизвестна – астма[2].<br>***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:***<br>часто – сухость во рту[1];<br>нечасто – диспепсия[1], эзофагит[2], дискомфорт в животе[1], диарея[2], рвота[2], тошнота[2], учащенная дефекация[2], метеоризм[2], гипестезия полости рта[2], парестезия полости рта[1].<br>***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:***<br>частота неизвестна – отклонение показателей функции печени от нормы[2].<br>***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:***<br>нечасто – контактный дерматит[1], крапивница[2], сыпь[2], макулопапулезная сыпь[2], генерализованный зуд[2], алопеция[2], уплотнение кожи[2];<br>частота неизвестна – отек лица[3], дерматит[2,3], эритема[2,3].<br>***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:***<br>нечасто – боль в спине[2], мышечные спазмы[2], миалгия[2];<br>частота неизвестна – артралгия[2], боль в конечностях[2].<br>***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:***<br>нечасто – боль в области почек[2]; | глотки[2], сухость в носовой полости[1], постназальный синдром[1], чихание[2];<br>частота неизвестна – астма[2].<br>***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:***<br>часто – сухость во рту[1];<br>нечасто – диспепсия[1], эзофагит[2], дискомфорт в животе[1], диарея[2], рвота[2], тошнота[2], учащенная дефекация[2], метеоризм[2], гипестезия полости рта[2], парестезия полости рта[1].<br>***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:***<br>частота неизвестна – отклонение показателей функции печени от нормы[2].<br>***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:***<br>нечасто – контактный дерматит[1], крапивница[2], сыпь[2], макулопапулезная сыпь[2], генерализованный зуд[2], алопеция[2], уплотнение кожи[2];<br>частота неизвестна – отек лица[3], дерматит[2,3], эритема[2,3].<br>***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:***<br>нечасто – боль в спине[2], мышечные спазмы[2], миалгия[2];<br>частота неизвестна – артралгия[2], боль в конечностях[2].<br>***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:***<br>нечасто – боль в области почек[2]; |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| частота неизвестна – поллакиурия[2];<br>***Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:***<br>нечасто – эректильная дисфункция[2];<br>***Общие расстройства и нарушения в месте введения:***<br>нечасто – боль[2], дискомфорт в области грудной клетки[2], ухудшение самочувствия[2], ощущение тревоги[2], раздражительность[2], остатки лекарственного препарата[1];<br>частота неизвестна – боль в грудной клетке[2], периферический отек[2,3].<br>*Примечание*<br>[1] нежелательные реакции, наблюдаемые при применении препарата Симбринза®.<br>[2] дополнительные нежелательные реакции, наблюдаемые при монотерапии бринзоламидом.<br>[3] дополнительные нежелательные реакции, наблюдаемые при монотерапии бримонидином.<br><br>*Описание отдельных нежелательных реакций*<br>Дисгевзия была наиболее частой системной нежелательной реакцией, связанной с применением препарата Симбринза® (3,4 %). Вероятно, это связано с попаданием глазных капель в носоглотку через носослезный канал и в основном связано с наличием бринзоламида в составе препарата Симбринза®. Окклюзия носослезного канала | частота неизвестна – поллакиурия[2];<br>***Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:***<br>нечасто – эректильная дисфункция[2];<br>***Общие расстройства и нарушения в месте введения:***<br>нечасто – боль[2], дискомфорт в области грудной клетки[2], **не нормальное самочувствие**[2], ощущение тревоги[2], раздражительность[2], остатки лекарственного препарата[1];<br>частота неизвестна – боль в грудной клетке[2], периферический отек[2,3].<br>*Примечание*<br>[1] нежелательные реакции, наблюдаемые при применении препарата Симбринза®.<br>[2] дополнительные нежелательные реакции, наблюдаемые при монотерапии бринзоламидом.<br>[3] дополнительные нежелательные реакции, наблюдаемые при монотерапии бримонидином.<br>*Описание отдельных нежелательных реакций*<br>Дисгевзия была наиболее частой системной нежелательной реакцией, связанной с применением препарата Симбринза® (3,4 %). Вероятно, это связано с попаданием глазных капель в носоглотку через носослезный канал и в основном связано с наличием бринзоламида в составе препарата Симбринза®. Окклюзия носослезного канала |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| или легкое закрытие век после закапывания может уменьшить частоту возникновения этого эффекта (см. раздел «Способ применения и дозы»).<br>Препарат Симбринза® содержит бринзоламид, сульфаниламидный ингибитор карбоангидразы, который проникает в системный кровоток. Эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы, системы крови, почек и метаболизма главным образом связаны с системным действием ингибиторов карбоангидразы. При местном применении ингибиторов карбоангидразы могут развиться те же нежелательные реакции, что и при пероральном применении.<br>Нежелательные реакции, связанные с содержанием бримонидина в составе препарата Симбринза®, включают развитие аллергических реакций со стороны глаз, повышенную утомляемость и/или сонливость, а также сухость во рту. Применение бримонидина ассоциируется с минимальным снижением артериального давления. У некоторых пациентов, которые получали препарат Симбринза®, наблюдалось снижение артериального давления, подобное наблюдаемому при применении бримонидина в монотерапии. | или легкое закрытие век после закапывания может уменьшить частоту возникновения этого эффекта (см. раздел «Способ применения и дозы»).<br>Препарат Симбринза® содержит бринзоламид, сульфаниламидный ингибитор карбоангидразы, который проникает в системный кровоток. Эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы, системы крови, почек и метаболизма главным образом связаны с системным действием ингибиторов карбоангидразы. При местном применении ингибиторов карбоангидразы могут развиться те же нежелательные реакции, что и при пероральном применении.<br>Нежелательные реакции, связанные с содержанием бримонидина в составе препарата Симбринза®, включают развитие аллергических реакций со стороны глаз, повышенную утомляемость и/или сонливость, а также сухость во рту. Применение бримонидина ассоциируется с минимальным снижением артериального давления. У некоторых пациентов, которые получали препарат Симбринза®, наблюдалось снижение артериального давления, подобное наблюдаемому при применении бримонидина в монотерапии.<br>**Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы** |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| | **заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.** |
| **Передозировка**<br>В случае передозировки препарата Симбринза® следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Необходимо контролировать проходимость дыхательных путей пациента.<br>В связи с наличием бринзоламида в составе препарата Симбринза®, могут возникнуть электролитный дисбаланс, ацидоз, а также нарушения со стороны нервной системы. Следует контролировать содержание электролитов в сыворотке крови (в частности, калия) и pH крови.<br>Имеется весьма ограниченная информация в отношении случайного проглатывания бримонидина в составе препарата Симбринза® у взрослых пациентов. До настоящего времени единственным зарегистрированным нежелательным явлением является снижение артериального давления. Сообщалось, что эпизод гипотензии сопровождался рикошетным повышением артериального давления.<br>Имеются сообщения о том, что передозировка другими пероральными альфа-2-агонистами вызывает такие симптомы, как снижение артериального давления, астения, рвота, летаргия, седация, брадикардия, аритмии, | **Передозировка**<br>В случае передозировки препарата Симбринза® следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Необходимо контролировать проходимость дыхательных путей пациента.<br>В связи с наличием бринзоламида в составе препарата Симбринза®, могут возникнуть электролитный дисбаланс, ацидоз, а также нарушения со стороны нервной системы. Следует контролировать содержание электролитов в сыворотке крови (в частности, калия) и pH крови.<br>Имеется весьма ограниченная информация в отношении случайного проглатывания бримонидина в составе препарата Симбринза® у взрослых пациентов. До настоящего времени **единственной зарегистрированной нежелательной реакцией** является снижение артериального давления. Сообщалось, что эпизод гипотензии сопровождался рикошетным повышением артериального давления.<br>Имеются сообщения о том, что передозировка другими пероральными альфа-2-агонистами вызывает такие симптомы, как снижение артериального давления, астения, рвота, летаргия, седация, брадикардия, аритмии, |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| миоз, апноэ, гипотония, гипотермия, угнетение дыхания и судороги.<br>*Дети*<br>Имеются сообщения о возникновении у детей серьезных нежелательных явлений после случайного проглатывания бримонидина в составе препарата Симбринза®. У пациентов возникали симптомы угнетения ЦНС: временное развитие коматозного состояния или сниженный уровень сознания, летаргия, сонливость, гипотония, брадикардия, гипотермия, бледность, угнетение дыхания и апноэ, которые требовали госпитализации в отделение интенсивной терапии и интубации по показаниям. Согласно сообщениям, все явления были обратимы в течение 6-24 часов. | миоз, апноэ, гипотония, гипотермия, угнетение дыхания и судороги.<br>*Дети*<br>Имеются сообщения о возникновении у детей серьезных **нежелательных реакций** после случайного проглатывания бримонидина в составе препарата Симбринза®. У пациентов возникали симптомы угнетения ЦНС: временное развитие коматозного состояния или сниженный уровень сознания, летаргия, сонливость, гипотония, брадикардия, гипотермия, бледность, угнетение дыхания и апноэ, которые требовали госпитализации в отделение интенсивной терапии и интубации по показаниям. Согласно сообщениям, все явления были обратимы **как правило** в течение 6-24 часов. |
| **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**<br>Специальные исследования лекарственных взаимодействий с препаратом Симбринза® не проводились.<br>Препарат Симбринза® противопоказан пациентам, получающим ингибиторы моноаминооксидазы и антидепрессанты, оказывающие влияние на норадренергическую передачу (например, трициклические антидепрессанты и миансерин), (см. раздел «Противопоказания»). Трициклические антидепрессанты могут | **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**<br>Специальные исследования лекарственных взаимодействий с препаратом Симбринза® не проводились.<br>**Исходя из лекарственных взаимодействий, возможных для каждого из компонентов, для препарата Симбринза® ожидаются следующие взаимодействия.:**<br>Препарат Симбринза® противопоказан пациентам, получающим ингибиторы моноаминооксидазы и антидепрессанты, оказывающие влияние на |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| ослаблять способность препарата Симбринза® снижать ВГД.<br>Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении с веществами, угнетающими ЦНС (алкоголем, барбитуратами, опиатами, седативными препаратами или анестетиками) вследствие возможности развития аддитивного или потенцирующего эффекта.<br>Данные о концентрации циркулирующих катехоламинов после применения препарата Симбринза® отсутствуют. Однако, рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов, получающих препараты, которые могут оказывать влияние на метаболизм и захват циркулирующих аминов (например, хлорпромазин, метилфенидат, резерпин, ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина).<br>Препараты класса агонистов альфа-адренорецепторов (например, бримонидина тартрат) могут уменьшать частоту пульса и снижать артериальное давление. После применения препарата Симбринза® у некоторых пациентов наблюдалось небольшое снижение артериального давления. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Симбринза® с антигипертензивными препаратами и(или) сердечными гликозидами. | норадренергическую передачу (например, трициклические антидепрессанты и миансерин), (см. раздел «Противопоказания»). Трициклические антидепрессанты могут ослаблять способность препарата Симбринза® снижать ВГД.<br>Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении с веществами, угнетающими ЦНС (алкоголем, барбитуратами, опиатами, седативными препаратами или анестетиками) вследствие возможности развития аддитивного или потенцирующего эффекта.<br>Данные о концентрации циркулирующих катехоламинов после применения препарата Симбринза® отсутствуют. Однако, рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов, получающих препараты, которые могут оказывать влияние на метаболизм и захват циркулирующих аминов (например, хлорпромазин, метилфенидат, резерпин, ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина).<br>Препараты класса агонистов альфа-адренорецепторов (например, бримонидина тартрат) могут уменьшать частоту пульса и снижать артериальное давление. После применения препарата Симбринза® у некоторых пациентов наблюдалось небольшое снижение артериального давления. |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| Рекомендуется соблюдать осторожность при начале одновременного лечения (или изменении дозы) препаратами с системным действием (независимо от лекарственной формы), которые могут взаимодействовать с агонистами альфа-адренорецепторов или препятствовать проявлению их активности, то есть агонистами или антагонистами адренергических рецепторов (например, изопреналином, празозином).<br>Бринзоламид является ингибитором карбоангидразы, который, несмотря на применение местно, проникает в системный кровоток. Сообщалось о нарушении кислотно-щелочного баланса при применении пероральных ингибиторов карбоангидразы. У пациентов, получающих препарат Симбринза®, следует учитывать возможные взаимодействия.<br>Существует вероятность усиления известных системных эффектов ингибиторов карбоангидразы у пациентов, получающих пероральный ингибитор карбоангидразы и бринзоламид для местного применения. Одновременное применение препарата Симбринза® и пероральных ингибиторов карбоангидразы не рекомендуется.<br>Изоферменты цитохрома Р-450, ответственные за метаболизм бринзоламида, включают CYP3A4 (основной), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Ожидается, что | Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Симбринза® с антигипертензивными препаратами и(или) сердечными гликозидами.<br>Рекомендуется соблюдать осторожность при начале одновременного лечения (или изменении дозы) препаратами с системным действием (независимо от лекарственной формы), которые могут взаимодействовать с агонистами альфа-адренорецепторов или препятствовать проявлению их активности, то есть агонистами или антагонистами адренергических рецепторов (например, изопреналином, празозином).<br>Бринзоламид является ингибитором карбоангидразы, который, несмотря на применение местно, проникает в системный кровоток. Сообщалось о нарушении кислотно-щелочного баланса при применении пероральных ингибиторов карбоангидразы. У пациентов, получающих препарат Симбринза®, следует учитывать возможные взаимодействия.<br>Существует вероятность усиления известных системных эффектов ингибиторов карбоангидразы у пациентов, получающих пероральный ингибитор карбоангидразы и бринзоламид для местного применения. Одновременное применение препарата Симбринза® и пероральных ингибиторов карбоангидразы не рекомендуется. |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и тролеандомицин, будут ингибировать метаболизм бринзоламида с участием CYP3A4. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении ингибиторов CYP3A4. Однако накопление бринзоламида маловероятно, так как основным путем выведения являются почки. Бринзоламид не является ингибитором изоферментов цитохрома Р-450. | Изоферменты цитохрома Р-450, ответственные за метаболизм бринзоламида, включают CYP3A4 (основной), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Ожидается, что ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и тролеандомицин, будут ингибировать метаболизм бринзоламида с участием CYP3A4. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении ингибиторов CYP3A4. Однако накопление бринзоламида маловероятно, так как основным путем выведения являются почки. Бринзоламид не является ингибитором изоферментов цитохрома Р-450. |
| **Особые указания**<br>Лекарственный препарат не следует вводить инъекционно. Пациентов следует инструктировать, чтобы они не принимали препарат Симбринза® внутрь.<br>*Влияние на орган зрения*<br>Применение препарата Симбринза® не изучалось у пациентов с закрытоугольной глаукомой и его применение у таких пациентов не рекомендуется.<br>Возможное влияние бринзоламида на функцию эндотелия роговицы у пациентов с нарушениями со стороны роговицы не изучалось (особенно у пациентов с малым количеством эндотелиальных клеток). Также не изучалось применение препарата у | **Особые указания**<br>Лекарственный препарат не следует вводить инъекционно. Пациентов следует инструктировать, чтобы они не принимали препарат Симбринза® внутрь.<br>*Влияние на орган зрения*<br>Применение препарата Симбринза® не изучалось у пациентов с закрытоугольной глаукомой и его применение у таких пациентов не рекомендуется.<br>Возможное влияние бринзоламида на функцию эндотелия роговицы у пациентов с нарушениями со стороны роговицы не изучалось (особенно у пациентов с малым количеством эндотелиальных клеток). Также не изучалось применение препарата у |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| пациентов, которые носят контактные линзы, в связи с чем рекомендуется тщательное наблюдение за такими пациентами при применении бринзоламида, поскольку ингибиторы карбоангидразы могут повлиять на гидратацию роговицы, а ношение контактных линз может увеличить риск поражения роговицы. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами с нарушениями со стороны роговицы, включая пациентов с сахарным диабетом или с дистрофией роговицы. Препарат Симбринза® может применяться при ношении контактных линз при тщательном наблюдении (см. ниже в подразделе «Бензалкония хлорид»). | пациентов, которые носят контактные линзы, в связи с чем рекомендуется тщательное наблюдение за такими пациентами при применении бринзоламида, поскольку ингибиторы карбоангидразы могут повлиять на гидратацию роговицы, а ношение контактных линз может увеличить риск поражения роговицы, **подробные инструкции по ношению контактных линз см. ниже в подразделе «Бензалкония хлорид»**. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами с нарушениями со стороны роговицы, включая пациентов с сахарным диабетом или с дистрофией роговицы. |
| Бримонидина тартрат может вызывать аллергические реакции со стороны глаз. При возникновении аллергических реакций лечение препаратом следует прекратить. Имеются сообщения о возникновении реакций гиперчувствительности замедленного типа со стороны глаза при применении бримонидина тартрата, в некоторых случаях протекающих с повышением ВГД. | Бримонидина тартрат может вызывать аллергические реакции со стороны глаз. При возникновении аллергических реакций лечение препаратом следует прекратить. Имеются сообщения о возникновении реакций гиперчувствительности замедленного типа со стороны глаза при применении бримонидина тартрата, в некоторых случаях протекающих с повышением ВГД. |
| Потенциальные эффекты после прекращения лечения препаратом Симбринза® не изучались, в частности не оценивалась длительность влияния препарата на уровень ВГД. После прекращения применения бринзоламида ожидается сохранение эффекта на снижение ВГД в течение 5-7 дней. | **Потенциальные эффекты после прекращения лечения препаратом Симбринза® не изучались. В то время как продолжительность эффекта снижения ВГД для Симбринза® не изучалась, эффект снижения ВГД бринзоламида, как ожидается, хватит на 5-7 дней.** Снижение |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| Снижение ВГД при применении бримонидина может продолжаться дольше.<br>*Системные эффекты*<br>Препарат Симбринза® содержит бринзоламид, сульфаниламидный ингибитор карбоангидразы, который, несмотря на местное применение, проникает в системный кровоток.<br>При местном применении сульфаниламидов могут возникать те же нежелательные реакции, что и при системном. При появлении признаков серьезной реакции гиперчувствительности следует немедленно прекратить применение препарата.<br><br>*Нарушения со стороны сердца*<br>После применения препарата Симбринза® у некоторых пациентов наблюдалось незначительное снижение артериального давления. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении антигипертензивных препаратов и (или) сердечных гликозидов, а также у пациентов с тяжелыми или нестабильными и неконтролируемыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). | ВГД при применении бримонидина может продолжаться дольше.<br>*Системные эффекты*<br>**Как и другие глазные препараты для местного применения, бринзоламид и бримонидин попадают в системный кровоток.** Препарат Симбринза® содержит бринзоламид, сульфаниламидный ингибитор карбоангидразы, который, несмотря на местное применение, проникает в системный кровоток. **Системная абсорбция может быть минимизирована окклюзией носослезного канала.** При местном применении сульфаниламидов могут возникать те же нежелательные реакции, что и при системном. При появлении признаков серьезной реакции гиперчувствительности следует немедленно прекратить применение препарата.<br>*Нарушения со стороны сердца*<br>После применения препарата Симбринза® у некоторых пациентов наблюдалось незначительное снижение артериального давления. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении антигипертензивных препаратов и (или) сердечных гликозидов, а также у пациентов с тяжелыми или нестабильными и неконтролируемыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **Хотя в клинических исследованиях препарат** |

| Старая редакция | Новая редакция |
| --- | --- |
| | **Симбринза® в минимальной степени влиял на артериальное давление, его следует с осторожностью применять у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, поскольку в нем содержится бримонидина тартрат.** |
| Препарат Симбринза® следует применять с осторожностью у пациентов с депрессией, недостаточностью мозгового кровообращения или коронарной недостаточностью, синдромом Рейно, ортостатической гипотензией или облитерирующим тромбангиитом. | **Так как в препарате Симбринза® содержится бримонидина тартрат, его** следует применять с осторожностью у пациентов с депрессией, недостаточностью мозгового кровообращения или коронарной недостаточностью, синдромом Рейно, ортостатической гипотензией или облитерирующим тромбангиитом. |
| *Нарушения кислотно-щелочного баланса* | *Нарушения кислотно-щелочного баланса* |
| При применении пероральных ингибиторов карбоангидразы сообщалось о нарушениях кислотно-щелочного баланса. Препарат Симбринза® содержит бринзоламид, ингибитор карбоангидразы, который, несмотря на местное применение, проникает в системный кровоток. При местном применении препарата Симбринза® могут возникать те же нежелательные реакции, что и при применении пероральных ингибиторов карбоангидразы (т.е. нарушения кислотно-щелочного баланса) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). | При применении пероральных ингибиторов карбоангидразы сообщалось о нарушениях кислотно-щелочного баланса. Препарат Симбринза® содержит бринзоламид, ингибитор карбоангидразы, который, несмотря на местное применение, проникает в системный кровоток. При местном применении препарата Симбринза® могут возникать те же нежелательные реакции, что и при применении пероральных ингибиторов карбоангидразы (т.е. нарушения кислотно-щелочного баланса) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). |
| Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с риском нарушения функции | Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с риском нарушения функции |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| почек из-за возможного риска развития метаболического ацидоза. Препарат Симбринза® противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек (см. раздел «Противопоказания»).<br>*Нарушение функции печени*<br>Применение препарата Симбринза® не изучалось у пациентов с нарушением функции печени; следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов (см. раздел «Способ применения и дозы»).<br>*Способность к концентрации внимания*<br>Пероральные ингибиторы карбоангидразы могут нарушать способность выполнять задачи, требующие концентрации внимания и/или физической координации у пожилых пациентов. Препарат Симбринза® проникает в системный кровоток, поэтому эти явления могут наблюдаться при местном применении препарата (см. раздел «Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами»).<br>*Бензалкония хлорид*<br>Препарат Симбринза® содержит бензалкония хлорид, который может вызвать раздражение глаз и изменить цвет мягких контактных линз. Избегайте попадания препарата на мягкие контактные линзы. Пациентов следует проинструктировать снимать контактные линзы перед закапыванием препарата | почек из-за возможного риска развития метаболического ацидоза. Препарат Симбринза® противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек (см. раздел «Противопоказания»).<br>*Нарушение функции печени*<br>Применение препарата Симбринза® не изучалось у пациентов с нарушением функции печени; следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов (см. раздел «Способ применения и дозы»).<br>*Способность к концентрации внимания*<br>Пероральные ингибиторы карбоангидразы могут нарушать способность выполнять задачи, требующие концентрации внимания и/или физической координации у пожилых пациентов. Препарат Симбринза® проникает в системный кровоток, поэтому эти явления могут наблюдаться при местном применении препарата (см. раздел «Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами»).<br>*Бензалкония хлорид*<br>Препарат Симбринза® содержит бензалкония хлорид, который может вызвать раздражение глаз и изменить цвет мягких контактных линз. Избегайте попадания препарата на мягкие контактные линзы. Пациентов следует проинструктировать снимать контактные линзы перед закапыванием препарата |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| Симбринза® и подождать как минимум 15 минут перед их повторной установкой.<br>Сообщалось, что бензалкония хлорид вызывает точечную кератопатию и/или токсическую язвенную кератопатию. При частом или продолжительном применении требуется тщательный мониторинг. | Симбринза® и подождать как минимум 15 минут перед их повторной **недеванием.**<br>**Сообщалось, что бензалкония хлорид вызывает раздражение глаз и симптомы сухости глаз, а также может повлиять на слезную пленку и поверхность роговицы. Его следует использовать с осторожностью у пациентов с синдромом сухого глаза и у пациентов, у которых может быть повреждена роговица. При продолжительном** применении требуется тщательный мониторинг. |
| *Применение у детей*<br>Безопасность и эффективность применения препарата Симбринза® у детей и подростков от 2 до 18 лет не установлены. В случаях, когда бримонидин в виде глазных капель применяли как часть лечения врожденной глаукомы у новорожденных и младенцев, были зарегистрированы симптомы передозировки бримонидина (такие как потеря сознания, снижение артериального давления, гипотония, брадикардия, гипотермия, цианоз и апноэ). Поэтому препарат Симбринза® противопоказан детям в возрасте младше 2 лет (см. раздел «Противопоказания»).<br>Лечение детей в возрасте от 2 лет и старше (особенно у лиц в возрасте 2-7 лет и/или массой тела менее 20 кг) не рекомендуется вследствие возможного возникновения побочных эффектов со стороны центральной | *Применение у детей*<br>Безопасность и эффективность применения препарата Симбринза® у детей и подростков от 2 до 18 лет не установлены. В случаях, когда бримонидин в виде глазных капель применяли как часть лечения врожденной глаукомы у новорожденных и младенцев, были зарегистрированы симптомы передозировки **бримонидином** (**включая** как потеря сознания, снижение артериального давления, гипотония, брадикардия, гипотермия, цианоз и апноэ). **Препарат** Симбринза® противопоказан детям в возрасте младше 2 лет (см. раздел «Противопоказания»).<br>Лечение детей в возрасте от 2 лет и старше (особенно у лиц в возрасте 2-7 лет и/или массой тела менее 20 кг) не рекомендуется вследствие возможного возникновения побочных эффектов со стороны центральной |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| нервной системы (см. раздел «Передозировка»). | нервной системы (см. раздел «Передозировка»). |
| **Форма выпуска**<br>Капли глазные, 2 мг/мл + 10 мг/мл.<br>По 5 мл во флакон-капельницу из полиэтилена низкой плотности с дозирующим наконечником «Droptainer™» из полиэтилена низкой плотности и полипропиленовой крышкой. По 1 или 3 флакона вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку. Допускается нанесение контроля первого вскрытия на картонную пачку. | **Форма выпуска**<br>Капли глазные.<br>По 5 мл во флакон-капельницу из полиэтилена низкой плотности с дозирующим наконечником «Droptainer™» из полиэтилена низкой плотности и полипропиленовой крышкой. По 1 или 3 флакона вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку. Допускается нанесение контроля первого вскрытия на картонную пачку. |

"Новартис Фарма" LLC

**Абрамова Ю. В.**

Менеджер по регуляторным проектам

ООО «Новартис Фарма»

МЗ РФ ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 2

145481