ЛП-№(005005)-(РГ-RU) от 27.03.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2024 № 5783
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Брипрессия Плюс, 2 мг/мл + 5 мг/мл, капли глазные.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: Бримонидин + Тимолол.
1 мл препарата содержит 2,000 мг бримонидина тартрата и 6,800 мг тимолола малеата (в пересчете на тимолол - 5,000 мг).
Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензалкония хлорид (см. раздел 4.4.).
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капли глазные.
Прозрачный, зеленовато-желтого цвета раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Брипрессия Плюс показан к применению у взрослых для снижения внутриглазного давления (ВГД) при открытоугольной глаукоме или офтальмогипертензии, у которых монотерапия бета-адреноблокаторами оказалась недостаточной для снижения внутриглазного давления.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза для взрослых (в том числе пациентов пожилого возраста) - 1 капля в конъюнктивальный мешок пораженного глаза (глаз) 2 раза в день с интервалом примерно 12 часов.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек или печени

Применение препарата недостаточно изучено у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, поэтому следует соблюдать осторожность при лечении данной группы пациентов.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Брипрессия Плюс у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены, поэтому его применение у этой категории пациентов противопоказана.

Способ применения

Местно, в виде инстилляций в конъюнктивальную полость поражённого глаза (глаз).
Как и при использовании других глазных капель, для снижения возможной системной абсорбции, рекомендуется кратковременное надавливание на слезный мешок в области проекции слезного мешка глаза у внутреннего угла глаза или закрытие век на 2 минуты.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2024 № 5783
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Это следует сделать немедленно после закапывания каждой капли, поскольку может способствовать более эффективному местному действию препарата и снижению вероятности возникновения системных побочных реакций.
Недопустимо прикасаться наконечником флакона к каким-либо поверхностям во избежание инфицирования глаза и содержимого флакона.
При использовании 2 и более препаратов для местного применения необходимо соблюдать перерыв между инстилляциями не менее 5 минут. В случае совместного применения препарата с глазными мазями, мазь применяется в последнюю очередь.

4.3. Противопоказания
Гиперчувствительность к бримонидину, или к тимололу, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
Повышенная реактивность дыхательных путей, включая бронхиальную астму и эпизоды бронхообструкции, в том числе в анамнезе, тяжелую хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ).
Синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синоатриальный блок, атриовентрикулярная блокада II-III степени без имплантированного искусственного водителя ритма сердца, выраженная сердечная недостаточность, кардиогенный шок.
Применение у детей и подростков младше 18 лет.
Сопутствующая терапия ингибиторами моноаминооксидазы (МАО) и антидепрессантами, влияющими на норадренергическую передачу (например, трициклические и тетрациклические антидепрессанты, в т.ч. миансерин).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении
Нарушения со стороны органа зрения
Во время клинических исследований у некоторых пациентов наблюдались местные аллергические реакции (аллергический конъюнктивит и аллергический блефарит). Аллергический конъюнктивит выявляли в 5,2% пациентов с типичным началом между 3 и 9 месяцами терапии, в результате чего 3,1% пациентов прекратили использовать препарат. Об аллергическом блефарите сообщали редко (<1%). При появлении аллергических реакций лечение препаратом Брипрессия Плюс должно быть прекращено.
О гиперчувствительности замедленного типа сообщалось при применении 0,2% раствора бримонидина тартрата, причем некоторые из случаев были связаны с повышенным внутриглазным давлением.
Исследования фиксированной комбинации бримонидина и тимолола у пациентов с закрытоугольной глаукомой не проводились.
Заболевания роговицы
Пациентам с заболеваниями роговицы препарат следует применять с осторожностью, т. к. офтальмологические бета-адреноблокаторы могут вызывать синдром «сухого глаза».
Отслойка сосудистой оболочки глаза
В случае применения препаратов, подавляющих выработку внутриглазной жидкости (например, тимолол, ацетазоламид), после операций по восстановлению оттока внутриглазной жидкости отмечалась отслойка сосудистой оболочки глаза.
Системные эффекты
Как и все офтальмологические препараты, применяемые местно, препарат Брипрессия Плюс может абсорбироваться системно. Всасывание тимолола может вызвать нежелательные эффекты, аналогичные наблюдаемым при применении системно действующих бета-адреноблокаторов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2024 № 5783
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Частота возникновения нежелательных реакций после местного офтальмологического применения ниже, чем при системном применении. Меры по уменьшению системной абсорбции указаны в разделе 4.2.

Нарушения со стороны сердца

Отмечались кардиологические реакции, иногда с летальным исходом, связанные с сердечной недостаточностью, после применения тимолола. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, ишемическая болезнь сердца, стенокардия Принцметала и сердечная недостаточность) и артериальной гипотензией, возможность терапии бета-адреноблокаторами следует оценивать критически и рассматривать возможность терапии другими действующими веществами. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями должны находиться под наблюдением, направленным на выявление признаков ухудшения этих заболеваний, а также нежелательных реакций.

Учитывая негативное воздействие на время внутрисердечной проводимости, бета-адреноблокаторы должны применяться с осторожностью пациентами с атриовентрикулярной блокадой I степени.

Как и в случае бета-адреноблокаторов системного действия, если пациентам с ишемической болезнью требуется прекращение терапии, препарат следует отменять постепенно, во избежание нарушений ритма, инфаркта миокарда или внезапной смерти.

Нарушения со стороны сосудов

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с серьезными периферическими расстройствами/нарушениями кровообращения (например, тяжелая форма болезни Рейно или синдрома Рейно).

Нарушения со стороны дыхательной системы

После применения некоторых офтальмологических бета-адреноблокаторов отмечались реакции со стороны дыхательной системы, включая смерть в результате бронхоспазма у пациентов с астмой. Препарат Брипрессия Плюс следует применять с осторожностью у пациентов с ХОБЛ легкой/средней степени тяжести, и только в том случае, если потенциальная польза превышает потенциальный риск.

Нарушения со стороны обмена веществ

Бета-адреноблокаторы следует принимать с осторожностью пациентам с имеющимися признаками спонтанной гипогликемии или пациентам с сахарным диабетом нестабильного течения, т.к. бета-адреноблокаторы могут маскировать признаки и симптомы гипогликемии.

Бета-блокаторы также могут маскировать симптомы гипертиреоза.

Препарат Брипрессия Плюс следует применять с осторожностью пациентам с метаболическим ацидозом и с феохромоцитомой (без предшествующего лечения).

Другие бета-адреноблокирующие средства

Влияние на ВГД является известным эффектом системной бета-блокады, и оно может усиливаться в случае, когда тимолол применяется у пациентов, уже получающих бета-адреноблокатор системного действия. Ответ на лечение у таких пациентов подлежит тщательному мониторингу. Использование двух местно действующих бета-адреноблокаторов не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Анафилактические реакции

На фоне применения бета-адреноблокаторов пациенты с наличием в анамнезе атопической реакции или тяжелой анафилактической реакции на широкий спектр аллергенов могут характеризоваться склонностью к более выраженной реакции на повторную провокацию такими аллергенами и не отвечать на обычную дозу адреналина, используемую для лечения анафилактических реакций.

Хирургическая анестезия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2024 № 5783
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Бета-адреноблокирующие офтальмологические препараты могут блокировать системные бета-агонистические эффекты, например, адреналина. Анестезиолог должен быть осведомлен о том, что данный пациент получает тимолол.

Вспомогательные вещества

Бензалкония хлорид

Консервант бензалкония хлорид, содержащийся в препарате Брипрессия Плюс, при длительном применении может вызывать раздражение глаз и симптомы «сухого глаза», а также может влиять на слезную пленку и поверхность роговицы. Также, при длительном применении препаратов, его содержащих, возможно развитие точечной/язвенной токсической кератопатии в случае применения пациентами с сопутствующими заболеваниями роговицы и синдромом «сухого глаза».

Препарат Брипрессия Плюс следует применять с осторожностью у пациентов с сопутствующими заболеваниями роговицы и синдромом «сухого глаза». В случае длительного применения препарата пациенты должны находиться под наблюдением.

Перед применением препарата необходимо снять контактные линзы и подождать, по меньшей мере, 15 минут до того, как надеть их снова. Известно, что бензалкония хлорид способен обесцвечивать мягкие контактные линзы. Следует избегать контакта препарата с мягкими контактными линзами.

Фосфаты

Из-за содержания фосфатов в составе препарата в очень редких случаях возможно образование мутных пятен на поверхности роговицы (отложения фосфата кальция).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Специальных исследований по изучению лекарственного взаимодействия фиксированной комбинации бримонидина и тимолола не проводилось. Тем не менее, следует учитывать возможность усиления эффекта лекарственных препаратов, угнетающих центральную нервную систему (алкоголь, барбитураты, производные опия, седативные препараты или общие анестетики) при одновременном применении с препаратом.

Существует возможность аддитивного эффекта, приводящего к артериальной гипотензии и/или выраженной брадикардии, в случае одновременного применения офтальмологических растворов бета-адреноблокаторов с перорально принимаемыми блокаторами кальциевых каналов, бета-адреноблокаторами, антиаритмическими препаратами (включая амиодарон), гликозидами наперстянки, парасимпатомиметиками или гуанетидином. Кроме того, после применения бримонидина отмечались очень редкие (<1 на 10 000) случаи артериальной гипотензии. Поэтому рекомендуется проявлять осторожность при применении препарата Брипрессия Плюс в сочетании с антигипертензивными препаратами системного действия.

Эпизодически отмечался мидриаз, возникавший при одновременном использовании офтальмологических бета-адреноблокаторов и адреналина (эпинефрина). Бета-адреноблокаторы могут усиливать гипогликемический эффект противодиабетических средств. Бета-адреноблокаторы способны маскировать признаки и симптомы гипогликемии (см. раздел 4.4).

Возможно потенцирование гипертензивной реакции на резкую отмену клонидина на фоне приема бета-адреноблокаторов.

Отмечалось потенцирование системной бета-блокады (например, в виде снижения частоты сердечных сокращений, депрессии) при комбинированном применении ингибиторов CYP2D6 (например, хинидина, флуоксетина, пароксетина) и тимолола.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2024 № 5783
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Одновременное применение бета-адреноблокатора и анестезиологических препаратов может ослаблять компенсаторную тахикардию и усиливать риск артериальной гипотензии (см. раздел 4.4), поэтому анестезиолог должен быть осведомлен о том, что пациент применяет препарат Брипрессия Плюс.
Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Брипрессия Плюс с контрастными средствами на основе йода или с внутривенно вводимым лидокаином.
Циметидин, гидралазин и алкоголь могут повышать концентрацию тимолола в плазме.
Какие-либо данные об уровне циркулирующих катехоламинов после применения препарата Брипрессия Плюс отсутствуют. Тем не менее, рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов, принимающих лекарственные препараты, способные влиять на метаболизм и захват циркулирующих аминов, например, хлорпромазин, метилфенидат, резерпин.
Рекомендуется соблюдать осторожность в начале применения (или при изменении дозы) сопутствующих препаратов системного действия (независимо от лекарственной формы), которые могут взаимодействовать с альфа-адренергическими агонистами или влиять на их активность, т.е. при применении агонистов или антагонистов адренергических рецепторов, (например, изопреналина, празозина) или изменять их терапевтический потенциал.
Хотя с фиксированной комбинации бримонидина и тимолола специальные исследования лекарственных взаимодействий не проводились, следует учитывать теоретическую возможность аддитивного эффекта снижения ВГД при одновременном применении простамидов, простагландинов, ингибиторов карбоангидразы и пилокарпина.
Бримонидин противопоказан пациентам, получающим лечение ингибиторами МАО, а также пациентам, получающим лечение антидепрессантами, которые влияют на норадренергическую передачу (например, трициклические антидепрессанты и миансерин) (см. раздел 4.3). Пациентам, которые получали терапию ингибиторами МАО, следует выждать 14 дней после прекращения лечения, прежде чем приступать к лечению препаратом Брипрессия Плюс.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Контролируемых исследований по изучению применения фиксированной комбинации бримонидина и тимолола у беременных женщин не проводилось. Препарат Брипрессия Плюс может применяться в период беременности только, при отсутствии альтернативных видов терапии. Меры по уменьшению системной абсорбции указаны в разделе 4.2.

Бримонидин

Недостаточно данных о применении бримонидина у беременных женщин. В исследованиях на животных продемонстрирована репродуктивная токсичность высоких доз препарата, обладающих токсическими эффектами для матери (см. раздел 5.3). Степень риска для человека не установлена.

Тимолол

В исследованиях на животных установлена репродуктивная токсичность при применении доз препарата, значительно превышающих рекомендуемые к применению в клинической практике (см. раздел 5.3).
В эпидемиологических исследованиях не выявлено врожденных пороков развития плода, но известен риск задержки внутриутробного развития плода при пероральном приеме препаратов группы бета-адреноблокаторов. Кроме этого, характерные для

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2024 № 5783
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

группы бета-адреноблокаторов симптомы (брадикардия, снижение артериального давления, респираторная одышка и гипогликемия) наблюдались у новорожденных в тех случаях, когда бета-адреноблокаторы применялись матерью вплоть до родоразрешения. В связи с этим в случае, если Брипрессия Плюс назначается при беременности вплоть до момента родов, необходим врачебный контроль за состоянием новорожденного в течение первых дней жизни.

Лактация

Бримонидин

Неизвестно, выделяется ли бримонидин с грудным молоком у человека. Бримонидин обнаружен в грудном молоке лактирующих крыс.

Тимолол

Бета-адреноблокаторы выделяются с грудным молоком. Однако, при применении тимолола в виде глазных капель в терапевтических дозах, маловероятно, что в грудном молоке будет присутствовать достаточное количество препарата, вызывающее симптомы блокады бета-адренорецепторов у ребенка.

Не следует применять препарат Брипрессия Плюс в период грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Брипрессия Плюс оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. На фоне лечения препаратом Брипрессия Плюс возможно преходящее помутнение зрения, зрительные нарушения, развитие эпизодов слабости и сонливости, что может оказать неблагоприятное влияние, если работа пациента связана с потенциально опасными видами деятельности. В случае возникновения указанной симптоматики следует воздержаться от выполнения опасных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

По данным 12-ти месячных клинических исследований, наиболее частыми нежелательными реакциями были конъюнктивальная инъекция (около 15% пациентов) и ощущение жжения слизистой оболочки глаза (около 11% пациентов). В большинстве случаев выраженность указанных симптомов была слабой, отмена терапии потребовалась лишь в 3,4% и 0,5% случаях, соответственно.

Табличное резюме нежелательных реакций

В ходе клинических исследований препарата фиксированной комбинации бримонидина и тимолола сообщалось о следующих нежелательных реакциях с учетом частоты встречаемости: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥ 1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания их серьезности.

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
Психические нарушения	Часто	Депрессия.
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Сонливость, головная боль.
	Нечасто	Головокружение, обморок.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2024 № 5783
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны органа зрения	Очень часто	Конъюнктивальная инъекция, ощущение жжения.
	Часто	Колющее ощущение в глазу, аллергический конъюнктивит, эрозия роговицы, поверхностный точечный кератит, зуд в глазу, фолликулез конъюнктивы, нарушение зрения, блефарит, эпифора, сухость слизистой оболочки глаза, выделения из глаза, боль в глазу, раздражение слизистой оболочки глаза, ощущение инородного тела.
	Нечасто	Снижение остроты зрения, отек конъюнктивы, фолликулярный конъюнктивит, аллергический блефарит, конъюнктивит, плавающие помутнения в стекловидном теле, астенопия, фотофобия, гипертрофия папиллярных мышц глаза, болезненность век, бледность конъюнктивы, отек роговицы, инфильтраты роговицы, отслойка стекловидного тела.
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Застойная сердечная недостаточность, ощущение сердцебиения.
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Повышение артериального давления.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Ринит, сухость слизистой оболочки носа.
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Сухость слизистой оболочки полости рта.
	Нечасто	Расстройство вкуса, тошнота, диарея.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Отек век, зуд кожи век, эритема кожи век.
	Нечасто	Аллергический контактный дерматит.
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Астенические состояния.

Следующие нежелательные реакции были отмечены с момента выпуска глазных капель с содержанием фиксированной комбинации бримонидина и тимолола:

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
Нарушения со стороны органа зрения	Частота неизвестна	Затуманивание зрения.
Нарушения со стороны сердца	Частота неизвестна	Аритмия, брадикардия, тахикардия.
Нарушения со стороны сосудов	Частота неизвестна	Снижение артериального давления.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2024 № 5783
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Частота неизвестна	Эритема лица.

Дополнительные нежелательные явления, которые наблюдались при применении одного из действующих веществ, и потенциально могут возникать при применении препарата Брипрессия Плюс:

Бримонидин

Системно-органный класс	**Нежелательные реакции**
Психические нарушения	Бессонница.
Нарушения со стороны органа зрения	Ирит, иридоциклит (передний увеит), миоз.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Симптомы со стороны верхних дыхательных путей, одышка.
Желудочно-кишечные нарушения:	Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожные реакции, включая эритему, отек лица, зуд, сыпь и расширение кровеносных сосудов.
Общие нарушения и реакции в месте введения	Системные аллергические реакции.

Тимолол

Так же, как и другие, местно применяемые офтальмологические препараты, препарат Брипрессия Плюс всасывается в системный кровоток. Всасывание тимолола может вызывать нежелательные эффекты, аналогичные наблюдаемым при применении системно действующих бета-адреноблокаторов.

Частота возникновения нежелательных реакций после местного офтальмологического применения ниже, чем при системном применении.

При использовании офтальмологических бета-адреноблокаторов наблюдались дополнительные нежелательные реакции, которые могут также наблюдаться при использовании препарата Брипрессия Плюс перечислены ниже:

Системно-органный класс	**Нежелательные реакции**
Нарушения со стороны иммунной системы	Системные аллергические реакции, включая ангионевротический отек, крапивницу, локализованную и генерализованную сыпь, зуд, анафилактическую реакцию.
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия.
Психические нарушения	Бессонница, кошмарные сновидения, потеря памяти, галлюцинации.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2024 № 5783
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны нервной системы	Острое нарушение мозгового кровообращения, церебральная ишемия, усиление признаков и симптомов тяжелой псевдопаралитической миастении (*myasthenia gravis*), парестезия.
Нарушения со стороны органа зрения	Кератит, отслойка сосудистой оболочки после хирургического лечения по улучшению оттока внутриглазной жидкости (см. раздел 4.4), снижение чувствительности роговицы, эрозия роговицы, птоз, диплопия.
Нарушения со стороны сердца	Боль в грудной клетке, отек, атриовентрикулярная блокада, остановка сердца, сердечная недостаточность.
Нарушения со стороны сосудов	Феномен Рейно, похолодание конечностей.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Бронхоспазм (преимущественно у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями в анамнезе), одышка, кашель.
Желудочно-кишечные нарушения	Диспепсия, боль в животе, тошнота.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция, псориазоподобная сыпь или обострение псориаза, кожная сыпь.
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Миалгия.
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Сексуальная дисфункция, снижение либидо.
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость.

Описание отдельных нежелательных реакций

Очень редко в связи с применением глазных капель, содержащих фосфаты, у некоторых пациентов со значительными повреждениями роговицы отмечались случаи кальцификации роговицы.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.
Адрес:109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4. стр. 1.
Телефон: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2024 № 5783
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.roszdravnadzor.gov.ru/.

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ
Отдел мониторинга безопасности лекарств
Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/4
Телефон: (+374 10) 20-05-05. (+374 96) 22-05-05
Электронная почта: vigilance@pharm.am
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am.

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а
Телефон/факс: +375 17 242 00 29
Электронная почта: repl@rceth.by, rceth@rceth.by
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by.

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан»
Адрес: г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)
Телефон: +7 (7172) 235 135
Электронная почта: farm@dari.kz
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz.

Кыргызская Республика

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики
Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25
Телефон: + 996 312 21 92 78
Электронная почта: dlomt@pharm.kg
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg.

4.9. Передозировка

Симптомы

В редких сообщениях о передозировке глазных капель, содержащих фиксированную комбинацию бримонидина и тимолола у взрослых какие-либо нежелательные исходы отсутствуют.

Бримонидин

Передозировка при местном применении у взрослых

Полученные сообщения о нежелательных явлениях в основном соответствовали явлениям, описанным в качестве нежелательных реакций.

Передозировка при случайном приеме внутрь у взрослых

Имеется крайне ограниченная информация, касающаяся случайного приема внутрь бримонидина у взрослых. Единственным нежелательным явлением, отмеченным до настоящего времени, является артериальная гипотензия. Отмечалось, что за эпизодом артериальной гипотензии следовала артериальная гипертензия "рикошет". При передозировке, вызванной пероральном применением препаратов группы альфа$_2$-адреномиметиков, сообщалось о следующих симптомах: снижение артериального давления, астения, рвота, летаргия, седативный эффект, брадикардия, аритмии, миоз, апноэ, мышечная гипотония, гипотермия, угнетение дыхания, судороги.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2024 № 5783
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Тимолол
Симптомы общей передозировки тимолола: брадикардия, снижение артериального давления, бронхоспазм, головная боль, головокружение, остановка сердца. В исследованиях показано, что тимолол не выводится при гемодиализе полностью.

Лечение
Лечение передозировки включает поддерживающую и симптоматическую терапию; следует поддерживать проходимость дыхательных путей пациента.

Дети
Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях при случайном приеме внутрь бримонидина пациентами детского возраста, эти лица испытывали следующие симптомы: угнетение центральной нервной системы, кратковременная спутанность сознания, кома или угнетение сознания, летаргия, сонливость, мышечная гипотония, брадикардия, гипотермия, бледность кожных покровов, угнетение дыхания и апноэ; что повлекло за собой необходимость срочной госпитализации в отделение неотложной терапии, в отдельных случаях - проводилась интубация трахеи. Сообщалось о полном восстановлении функций во всех заявленных случаях в период от 6 до 24 часов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства, для применения в офтальмологии; противоглаукомные средства и миотики, бета-блокаторы, комбинации с тимололом.
Код АТХ: S01ED51

Механизм действия и фармакодинамические эффекты
Препарат Брипрессия Плюс - комбинированное лекарственное средство, включающее в состав 2 действующих вещества: бримонидина тартрат - адреномиметик, оказывающий стимулирующее действие на альфа$_2$-адренорецепторы, и тимолол - блокатор бета-адренорецепторов. Оба активных вещества снижают внутриглазное давление (ВГД) за счет сочетанного взаимодействия, приводя к значительно более выраженному гипотензивному эффекту по сравнению с эффектом каждого из компонентов в отдельности. Данный препарат имеет быстрое начало действия.
Бримонидин - агонист альфа-адренергических рецепторов, причем он обладает в 1000 раз большей селективностью в отношении альфа$_2$-адренорецепторов по сравнению с альфа$_1$-адренорецепторами. Селективность выражается в отсутствии мидриаза и вазоконстрикции сосудов микроциркуляторного русла, связанных с ксенотрансплантатами сетчатки у людей. Гипотензивное действие бримонидина обеспечивается за счет снижения образования внутриглазной жидкости и повышения её оттока по увеосклеральному пути.
Тимолол – неселективный бета-адреноблокатор, не обладает внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активностью и не оказывает прямого депрессивного действия на миокард. Тимолол снижает ВГД за счет снижения образования внутриглазной жидкости. Точный механизм действия не установлен, возможно, он связан с угнетением синтеза циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и вызывается эндогенной стимуляцией бета-адренергических рецепторов.

Клиническая эффективность и безопасность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2024 № 5783
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

В исследовании с участием пациентов, у которых ВГД было недостаточно контролируемо после 3-недельного периода монотерапии каким-либо другим препаратом, было достигнуто дополнительное снижение средних суточных показателей ВГД на 4,5, 3,3 и 3,5 мм рт.ст. в течение 3 месяцев лечения фиксированной комбинацией бримонидина и тимолола (2 раза в сутки) либо монотерапией тимололом (2 раза в сутки) или бримонидином (2 раза в сутки) соответственно. Во время этого исследования достоверное дополнительное снижение ВГД было продемонстрировано только по сравнению с бримонидином, но не с тимололом, однако положительная тенденция заметна во всех временных промежутках. Суммарный анализ данных двух других исследований продемонстрировал статистическое преимущество эффекта фиксированной комбинации бримонидина и тимолола по сравнению с монотерапией тимололом.

Кроме того, эффект снижения ВГД после применения фиксированной комбинации бримонидина и тимолола был не ниже достигнутого при применении дополнительной терапии бримонидином или тимололом (оба — 2 раза в сутки).

Поддержание эффекта снижения ВГД при применении фиксированной комбинации бримонидина и тимолола в течение 12 месяцев было продемонстрировано результатами двойных слепых исследований.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фиксированная комбинация бримонидина и тимолола

Концентрацию бримонидина и тимолола в плазме здоровых добровольцев определяли в перекрестном исследовании сравнения эффективности монотерапии каждым из препаратов в отдельности и фиксированной комбинации бримонидина и тимолола. Не было выявлено статистически достоверных различий показателей площади под кривой «концентрация-время» (AUC) при применении фиксированной комбинации бримонидина и тимолола и монотерапии отдельными препаратами. Средние значения максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) бримонидина и тимолола после применения фиксированной комбинации бримонидина и тимолола составляли 0,0327 и 0,406 нг/мл, соответственно.

Бримонидин

При инстилляции 0,2% раствора в виде глазных капель, концентрация бримонидина в плазме крови очень низкая. Бримонидин в незначительной степени подвергается метаболизму в тканях глаза, связь с белками плазмы крови составляет около 29%.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) препарата после местного применения в среднем - около 3 часов.

Бримонидин интенсивно и обратимо связывается с меланином в тканях глаза без развития неблагоприятных эффектов. Накопление не происходит в случае отсутствия меланина. Бримонидин не метаболизируется в значительной степени в тканях глаза.

Тимолол

80% тимолола, применяемого в виде глазных капель, попадает в системный кровоток путем абсорбции через сосуды конъюнктивы, слизистой оболочки носа и слезного тракта. После инстилляции глазных капель максимальная концентрация тимолола в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2024 № 5783
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

водянистой влаге глаза достигается через 1-2 часа. После местного применения 0,5% капель глазных пациентам, которые проходили хирургическое лечение катаракты, C_{max} тимолола в глазной жидкости была на уровне 898 нг/мл через 1 час после применения. Часть дозы всасывается системно, где подвергается интенсивному метаболизму в печени.
Период полувыведения ($T_{1/2}$) тимолола в плазме крови составляет около 7 часов. Тимолол незначительно связывается с белками плазмы крови.
Тимолол частично подвергается метаболизму в печени, выводится действующее вещество и его метаболиты почками.

5.3. Данные доклинической безопасности
Профиль безопасности отдельных компонентов хорошо изучены при офтальмологическом и системном применении. В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности и канцерогенного потенциала отдельных компонентов, особый вред для человека не выявлен. Дополнительные исследования токсичности повторной дозы, при офтальмологическом применении фиксированной комбинации бримонидина и тимолола, также не выявили особого вреда для человека.

Бримонидин
Бримонидина тартрат не проявлял тератогенного эффекта у животных, однако приводил к прерыванию беременности у кроликов и к уменьшению постнатального роста у крыс при системном воздействии примерно в 37 и 134 раза выше тех, что применялись при терапии у людей, соответственно.

Тимолол
В исследованиях на животных бета-адреноблокаторы показали способность к снижению тока крови по пуповине, замедлению роста плода, задержке оссификации и рост случаев гибели плода и новорожденных, однако при отсутствии тератогенности. При применении тимолола эмбриотоксичность (резорбция) у кроликов и фетотоксичность (задержка оссификации) у крыс были обнаружены при высоких дозах, полученных матерью. Исследование тератогенности на мышах, крысах и кроликах при применении пероральных доз тимолола в 4200 раз превышающих ежедневную дозу фиксированной комбинации бримонидина и тимолола для человека, не выявили признаков пороков развития плода.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
6.1. Перечень вспомогательных веществ
Бензалкония хлорид
Натрия дигидрофосфата моногидрат
Натрия гидрофосфата гептагидрат
1 М раствор натрия гидроксида или 1 М раствор хлороводородной кислоты (для корректировки pH)
Вода очищенная

6.2. Несовместимость
Не применимо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2024 № 5783
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

6.3. Срок годности (срок хранения)
3 года.
После вскрытия флакона использовать в течение 28 дней.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении
Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (флакон в пачке), в защищенном от света месте.
Не хранить в холодильнике!

6.5. Характер и содержание первичной упаковки
По 5 мл препарата помещают в белый флакон из полиэтилена низкой плотности, вместимостью 5 мл, оснащенный пробкой-капельницей из полиэтилена низкой плотности и закрытый белой крышкой из полиэтилена высокой плотности с предохранительным кольцом. На флакон наносят этикетку.
По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом
Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Румыния
К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.
ул. Ероилор № 1А, г. Отопень, 075100, уезд Ильфов
Телефон: + 4021 3504640
Факс: + 4021 3504641
Адрес электронной почты: office@rompharm.ro.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза
Претензии потребителей направлять по адресу:
Российская Федерация
ООО «Ромфарма»
121596, г. Москва, ул. Горбунова, д. 2, строение 3, этаж 6, пом. II, ком. 20-20А
Телефон /факс: (495) 787-78-44
Адрес электронной почты: info@rompharm.ru.
Республика Беларусь
АНО "Национальный научный центр фармаконадзора"
105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр. 2, этаж 9, офис 923
Телефон: +7 499 504-15-19, +7 903 799-21-86
Адрес электронной почты: adversereaction@drugsafety.ru.
Республика Казахстан, Кыргызская Республика
Представительство К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л. в Республике Казахстан
050013, г. Алматы, Бульвар Бухар Жырау, д. 33, БЦ «Женіс», офис 41
Телефон: 8 (727) 247-07-85
Факс: 8 (727) 376-35-88
Адрес электронной почты: amangul-62@mail.ru.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2024 № 5783
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Республика Армения
К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.
075100, Румыния уезд Ильфов г. Отопень, ул. Ероилор №1А
Телефон: + 4021 3504640
Факс: + 4021 3504641
Адрес электронной почты: office@rompharm.ro.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)
Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Брипрессия Плюс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.