ЛП-№(007221)-(РГ-RU) от 14.10.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2024 № 22049
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Окобринол, 10 мг/мл+5 мг/мл, капли глазные

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 мл препарата содержит 10 мг бринзоламида, 5 мг тимолола (в виде тимолола малеата 6,8 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензалкония хлорид.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капли глазные.

Суспензия от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению.

Препарат Окобринол показан к применению у взрослых пациентов старше 18 лет для снижения повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме и внутриглазной гипертензии у пациентов, у которых монотерапия оказалась недостаточной для снижения внутриглазного давления.

4.2. Режим дозирования и способ применения.

Режим дозирования

Взрослые и пациенты пожилого возраста

По 1 капле в конъюнктивальный мешок пораженного глаза 2 раза в сутки.

При проведении носослезной окклюзии или закрытии век на 2 минуты системная абсорбция снижается. Таким образом, снижается вероятность системных нежелательных реакций и увеличивается местная активность (см. раздел 4.4).

Если доза была пропущена, то лечение следует продолжить со следующей дозы по расписанию. Доза не должна превышать 1 каплю в конъюнктивальный мешок глаза 2 раза в сутки.

В случае замены какого-либо антиглаукомного препарата на препарат Окобринол следует начать применение препарата Окобринол на следующий день после отмены предыдущего препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2024 № 22049
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В целом не наблюдалось различий в эффективности и безопасности применения препарата Окобринол у пожилых пациентов и других взрослых популяций.

Пациенты с нарушением функции печени и почек

Исследований по влиянию препарата Окобринол на пациентов с нарушением функции печени или почек не проводилось.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Окобринол у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Местно. Перед применением флакон встряхивать.

После снятия крышки, если защелкивающийся ободок с защитой от вскрытия не прилегает к горловине, его необходимо удалить перед применением препарата.

Не следует прикасаться кончиком флакона-капельницы к какой-либо поверхности, чтобы избежать загрязнения флакона-капельницы и его содержимого.

Флакон необходимо закрывать после каждого применения.

При применении нескольких офтальмологических лекарственных препаратов для местного применения их следует закапывать с интервалом не менее 5 минут. Глазные мази следует применять последними.

4.3. Противопоказания.

- Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, или сульфонамидам, или другим бета-адреноблокаторам.
- Реактивные заболевания дыхательных путей, в том числе бронхиальная астма, бронхиальная астма в анамнезе, хронические обструктивные заболевания легких тяжелого течения.
- Синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II-III степени, выраженная сердечная недостаточность или кардиогенный шок.
- Аллергический ринит тяжелого течения.
- Нарушение функции почек тяжелой степени.
- Гиперхлоремический ацидоз.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

Системные эффекты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2024 № 22049
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Бринзоламид и тимолол могут подвергаться системной абсорбции. Ее можно минимизировать при помощи носослезной окклюзии (см. раздел 4.2).

Тимолол при местном применении может вызывать такие же нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также другие нежелательные реакции, как и системные бета-адреноблокаторы.

Бринзоламид является сульфонамидом и, несмотря на местное применение в виде инстилляций в конъюнктивальную полость, может поступать в системный кровоток и вызывать нежелательные реакции, характерные для сульфонамидов. В редких случаях у пациентов, получавших сульфонамиды, отмечались серьезные реакции непереносимости, включающие синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, фульминантный гепатит, агранулоцитоз, апластическую анемию, а также другие нарушения со стороны крови. Эти реакции могут рецидивировать при повторном введении сульфонамида независимо от пути введения. При появлении признаков серьезных реакций или гиперчувствительности необходимо немедленно прекратить применение препарата.

При назначении препарата следует проинформировать пациента о соответствующих признаках и симптомах, необходимости отслеживания кожных реакций.

Нарушения со стороны сердца

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, ишемической болезнью сердца, стенокардией Принцметала, сердечной недостаточностью) и гипотензией, терапия бета-адреноблокаторами должна быть критически оценена и рассмотрена возможность лечения другими действующими веществами. Следует внимательно следить за появлением признаков обострения заболевания и нежелательных реакций у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Необходимо соблюдать осторожность при применении бета-адреноблокаторов пациентами с атриовентрикулярной блокадой I степени в связи с их отрицательным влиянием на время проведения сердечного импульса.

Нарушения со стороны сосудов

С осторожностью следует назначать пациентам с выраженным нарушением/расстройством периферического кровообращения (болезнь Рейно или синдром Рейно тяжелой формы).

Нарушения со стороны дыхательной системы

Сообщалось о реакциях со стороны дыхательной системы, включая смерть от бронхоспазма у пациентов с бронхиальной астмой, после применения некоторых офтальмологических бета-адреноблокаторов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2024 № 22049
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Гипогликемия / сахарный диабет

Бета-адреноблокаторы следует с осторожностью применять у пациентов со склонностью к спонтанной гипогликемии или у пациентов, страдающим лабильным течением сахарного диабета, поскольку эти препараты могут маскировать признаки и симптомы острой гипогликемии.

Гипертиреоз

Бета-адреноблокаторы могут маскировать признаки гипертиреоза.

Мышечная слабость

Сообщалось о том, что бета-адреноблокаторы усиливают мышечную слабость, которая наблюдается при некоторых симптомах миастении (например, диплопии, птозе и общей слабости).

Сопутствующая терапия

При применении тимолола у пациентов, которые принимают системные бета-адреноблокаторы, необходимо учитывать возможное взаимное усиление фармакологического действия препаратов как в отношении известных системных эффектов бета-адреноблокаторов, так и в отношении снижения внутриглазного давления (ВГД). Необходимо тщательное наблюдение таких пациентов. Одновременное применение двух бета-адреноблокаторов местного действия не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Существует вероятность усиления системных эффектов, возникающих вследствие ингибирования карбоангидразы у пациентов, принимающих пероральные ингибиторы карбоангидразы и препарат Окобринол. Одновременное применение препарата Окобринол и пероральных ингибиторов карбоангидразы не рекомендуется.

Анафилактические реакции

Пациенты с атопией или с тяжелыми анафилактическими реакциями на различные аллергены в анамнезе, получающие бета-адреноблокаторы, могут сильнее реагировать на воздействие этих аллергенов, а также могут быть резистентны к обычным дозам адреналина при лечении анафилактических реакций.

Отслоение сосудистой оболочки глаза

Описаны случаи отслоения сосудистой оболочки глаза при применении лекарственных средств, снижающих выработку внутриглазной жидкости (например, тимолола, ацетазоламида), после операций по восстановлению оттока внутриглазной жидкости.

Анестезия в хирургии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2024 № 22049
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Действие бета-адреноблокаторов в составе офтальмологических препаратов может блокировать системное действие бета-агонистов, например адреналина. Следует проинформировать анестезиолога о том, что пациент применяет тимолол.

Нарушение кислотно-основного равновесия

Описано развитие нарушения кислотно-щелочного равновесия при применении пероральных форм ингибиторов карбоангидразы. У пациентов с риском нарушения функции почек препарат следует применять с осторожностью в связи с возможным риском возникновения метаболического ацидоза.

Концентрация внимания

Ингибиторы карбоангидразы, применяемые перорально, могут влиять на способность заниматься деятельностью, требующей повышенного внимания и/или физической координации. Бринзоламид проникает в системный кровоток, поэтому данные явления могут наблюдаться и при местном применении (см. раздел 4.7).

Эффекты со стороны органа зрения

Влияние бринзоламида на функцию эндотелия роговицы у пациентов с нарушениями роговицы (особенно у пациентов с низким числом эндотелиальных клеток) не изучалось.

Ингибиторы карбоангидразы могут влиять на гидратацию роговицы, что может привести к декомпенсации и отеку роговицы.

У пациентов, носящих контактные линзы, необходимо тщательно наблюдать состояние роговицы при применении бринзоламида, так как ингибиторы карбоангидразы могут влиять на гидратацию роговицы. Рекомендуется тщательное наблюдение пациентов с нарушениями роговицы, например при сахарном диабете, или с дистрофией роговицы.

Нарушение функции печени

Следует с осторожностью применять препарат Окобринол у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит бензалкония хлорид. Бензалкония хлорид, входящий в состав препарата Окобринол, может вызывать раздражение глаз, а также изменять цвет мягких контактных линз. Следует избегать контакта с мягкими контактными линзами.

Перед применением препарата контактные линзы следует снять и установить обратно не ранее, чем через 15 минут после применения препарата.

Препарат Окобринол содержит бензалкония хлорид, который может вызывать точечную кератопатию и/или токсическую язвенную кератопатию. При длительном применении препарата следует тщательно наблюдать пациентов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2024 № 22049
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

Препарат содержит бринзоламид, ингибитор карбоангидразы, который при местном применении может абсорбироваться системно. Описаны случаи нарушения кислотно-щелочного равновесия в результате применения пероральных ингибиторов карбоангидразы. Следует учитывать возможность таких нарушений у пациентов, применяющих комбинацию бринзоламид+тимолол.

Не рекомендуется одновременное применение с пероральными ингибиторами карбоангидразы, так как существует вероятность усиления системных нежелательных реакций. За метаболизм бринзоламида отвечают изоферменты цитохрома Р-450: CYP3A4 (в основном), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Следует с осторожностью применять препараты, ингибирующие изофермент CYP3A4, такие, как кетоконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и тролеандомицин, вследствие возможного ингибирования метаболизма бринзоламида изоферментом CYP3A4.

Однако накопление бринзоламида маловероятно, так как он выводится почками. Бринзоламид не является ингибитором изоферментов цитохрома Р-450.

Усиление системного действия бета-адреноблокаторов (снижение частоты сердечных сокращений, депрессия) может развиваться при одновременном применении ингибиторов изофермента CYP2D6 (хинидина, флуоксетина, пароксетина) и тимолола.

Существует вероятность усиления гипотензивного действия и/или развития выраженной брадикардии при одновременном применении бета-адреноблокаторов для местного применения с блокаторами кальциевых каналов для приема внутрь, гуанетидином, бета-адреноблокаторами, антиаритмическими препаратами (включая амиодарон), гликозидами наперстянки или парасимпатомиметиками.

В некоторых случаях, в результате одновременного применения бета-адреноблокаторов для местного применения и адреналина (эпинефрина), сообщалось о развитии мидриаза.

Эффект, оказываемый на ВГД, или известные эффекты системных бета-адреноблокаторов могут усиливаться, если тимолол назначается пациенту, уже получающему системный бета-адреноблокатор. Таких пациентов необходимо тщательно наблюдать.

Применение двух бета-адреноблокаторов местного действия не рекомендуется.

В случае одновременного применения с другими местными офтальмологическими препаратами интервал между их применением должен составлять не менее 5 минут.

4.6. Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2024 № 22049
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Соответствующих требованиям и хорошо контролируемых исследований по офтальмологическому применению комбинации бринзоламид+тимолол или отдельных компонентов у беременных женщин не проводилось.

Эпидемиологические исследования не выявили врожденных пороков развития плода, но установили риск задержки внутриутробного развития плода при пероральном приеме бета-адреноблокаторов. В тех случаях, когда беременные женщины принимали системные бета-адреноблокаторы до момента родоразрешения, у новорожденных отмечались характерные для этой группы препаратов клинические симптомы (например, брадикардия, гипотензия, респираторный дистресс-синдром и гипогликемия).

В исследованиях токсического воздействия на внутриутробное развитие крыс во время органогенеза выявлено токсическое влияние на развитие плода при пероральном применении доз бринзоламида, в 91 раз превышающих максимальную рекомендованную офтальмологическую дозу для человека (Maximum Recommended Ocular Human Dose, MROHD), исходя из площади поверхности тела (Body Surface Area, BSA). При этом исследования на кроликах не выявили токсического влияния на плод после перорального введения доз бринзоламида во время органогенеза, в 61 раз превышающих MROHD, исходя из BSA. В аналогичных исследованиях на мышах, крысах и кроликах, получавших тимолол в период органогенеза перорально, не выявлено пороков развития плода при 254-кратном превышении MROHD, исходя из BSA (см. раздел 5.3).

Комбинацию бринзоламид+тимолол не следует применять во время беременности, за исключением случаев крайней необходимости.

В случае применения комбинации бринзоламид+тимолол до родов необходимо тщательное наблюдение за состоянием новорожденного в течение первых дней жизни.

Лактация

Нет достаточных данных относительно применения комбинации бринзоламид+тимолол женщинами в период грудного вскармливания.

Нет данных о влиянии бринзоламида и тимолола на младенцев, находящихся на грудном вскармливании, или на выработку молока.

Неизвестно, проникает ли бринзоламид в грудное молоко человека после местного офтальмологического применения. После перорального введения 14С-бринзоламида лактирующим крысам радиоактивность была обнаружена в молоке в концентрациях ниже, чем в крови или плазме.

Тимолол проникает в грудное молоко человека после местного офтальмологического применения. Пероральные бета-адреноблокаторы могут вызывать серьезные нежелательные реакции у младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Однако

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2024 № 22049
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

при применении тимолола в виде глазных капель в терапевтических дозах маловероятно, что его количество в грудном молоке приведет к развитию клинических симптомов бета-блокады у детей.

По вопросу уменьшения системной абсорбции см. раздел 4.2.

Преимущества грудного вскармливания для развития и здоровья следует рассматривать наряду с клинической потребностью матери в терапии комбинацией бринзоламид+тимолол и любыми потенциальными неблагоприятными последствиями для ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Фертильность

Исследования влияния применения комбинации бринзоламид+тимолол на фертильность человека не проводились. В исследовании фертильности на крысах не наблюдалось неблагоприятного воздействия бринзоламида на фертильность или репродуктивную способность самцов или самок при дозах до 18 мг/кг/сутки (в 91 раз больше MROHD, исходя из BSA). У крыс исследования фертильности с тимололом не показали никакого воздействия при пероральных дозах до 150 мг/кг/сутки (в 1525 раз больше MROHD, исходя из BSA).

Не ожидается, что применение комбинации бринзоламид+тимолол окажет влияние на мужскую или женскую фертильность.

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

Комбинация бринзоламид+тимолол оказывает незначительное влияние на способность к вождению и управлению механизмами.

Если у пациента после применения препарата возникло временное затуманивание зрения, не рекомендуется управлять транспортными средствами и заниматься видами деятельности, требующими повышенного внимания и реакции, до его восстановления.

Ингибиторы карбоангидразы могут ослабить способность выполнять задачи, требующие концентрации внимания и/или координации движений.

4.8. Нежелательные реакции.

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях были затуманивание зрения, раздражение глаз, боль в глазу, которые встречались примерно у 2-7 % пациентов.

Ниже представлены нежелательные реакции, отмеченные во время клинических исследований и пострегистрационного применения комбинации бринзоламид+тимолол и его индивидуальных компонентов – бринзоламида и тимолола.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2024 № 22049
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены с использованием следующих обозначений частоты: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000) и частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных). В рамках каждой категории частоты нежелательные реакции приведены в порядке снижения серьезности.

Системно-органный класс	**Частота встречаемости**	**Нежелательные реакции**
Инфекции и инвазии	Частота неизвестна	Назофарингит[3], фарингит[3], синусит[3], ринит[3]
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Снижение числа лейкоцитов[1]
	Частота неизвестна	Снижение числа эритроцитов[3], повышение уровня хлоридов в крови[3]
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Анафилаксия[2], анафилактический шок[1], системные аллергические реакции, в том числе ангиоотек[2], локализованная и генерализованная сыпь[2], гиперчувствительность[1], крапивница[2], зуд[2]
Нарушения метаболизма и питания	Частота неизвестна	Гипогликемия[2]
Психические нарушения	Редко	Бессонница[1]
	Частота неизвестна	Галлюцинации[2], депрессия[1], потеря памяти[2], апатия[3], сниженное настроение[3], снижение либидо[3], ночные кошмары[2,3], нервозность[3]
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Дисгевзия[1]
	Частота неизвестна	Церебральная ишемия[2], острое нарушение мозгового кровообращения[2], синкопе[2], усиление признаков и симптомов миастении гравис[2], сомнолентность[3], нарушение двигательной функции[3], амнезия[3], нарушение памяти[3], парестезия[2,3], тремор[3], гипестезия[3], агевзия[3], головокружение[1], головная боль[1]
Нарушения со	Часто	Точечный кератит, помутнение поля зрения[1], боль в глазу[1], раздражение глаз[1]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2024 № 22049
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Системно-органный класс	**Частота встречаемости**	**Нежелательные реакции**
стороны органа зрения	Нечасто	Кератит[1,2,3], сухой глаз[1], наличие роговицы, окрашивающейся витальным красителем, выделения из глаз[1], зуд в глазу[1], ощущение присутствия стороннего тела в глазу[1], гиперемия глаз[1], гиперемия конъюнктивы[1]
	Редко	Эрозия роговицы[1], опалесценция передней камеры[1], фотофобия[1], гиперсекреторное слезоотделение[1], склеральная гиперемия[1], эритема век[1], образование корочек на краях век[1]
	Частота неизвестна	Повышение отношения диаметров экскавации и диска зрительного нерва[3], отслоение сосудистой оболочки после операции по восстановлению оттока внутриглазной жидкости[2] (см. раздел 4.4), кератопатия[3], дефекты эпителия роговицы[3], нарушение со стороны эпителия роговицы[3], повышение ВГД[3], вкрапления в глазном яблоке[3], окрашивание роговицы[3], отек роговицы[3], снижение чувствительности роговицы[2], конъюнктивит[3], мейбомианит[3], диплопия[2,3], блики[3], фотопсия[3], уменьшение остроты зрения[3], расстройство зрения[1], птеригий[3], дискомфорт в глазах[3], «сухой» кератоконъюнктивит[3], гипестезия глаза[3], пигментация склеры[3], субконъюнктивальная киста[3], расстройство зрения[3], отечность глаз[3], аллергическая реакция глаза[3], мадароз[3], нарушение со стороны век[3], отек век[1], птоз[2]
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Частота неизвестна	Вертиго[3], тиннитус[3]
Нарушения со	Часто	Частота сердечных сокращений ниже нормы[1]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2024 № 22049
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Системно-органный класс	**Частота встречаемости**	**Нежелательные реакции**
стороны сердца	Частота неизвестна	Прекращение сердечной деятельности[2], сердечная недостаточность[2], застойная сердечная недостаточность[2], атриовентрикулярная блокада[2], кардиореспираторный дистресс[3], стенокардия[3], брадикардия[2,3], нерегулярное сердцебиение[3], аритмия[2,3], ощущение сердцебиения[2,3], тахикардия[3], частота сердечных сокращений выше нормы[3], боль в грудной клетке[2], отек[2]
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Снижение артериального давления[1]
	Частота неизвестна	Гипотензия[2], гипертензия[3], повышение артериального давления[1], феномен Рейно[2], холодные кисти и стопы[2]
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Кашель[1]
	Редко	Боль в ротоглотке (орофарингеальная)[1], ринорея[1]
	Частота неизвестна	Бронхоспазм[2] (преимущественно у пациентов с бронхоспастической болезнью в анамнезе), одышка[1], астма[3], эпистаксис[1], гиперреактивность бронхов[3], раздражение горла[3], заложенность носа[3], заложенность верхних дыхательных путей[3], синдром постназального затека[3], чихание[3], сухость в носу[3]
Желудочно-кишечные нарушения	Частота неизвестна	Рвота[2,3], боль в животе[2], диарея[1], сухость во рту[1], тошнота[1], эзофагит[3], диспепсия[2,3], абдоминальный дискомфорт[3], ощущение дискомфорта в желудке[3], частая дефекация[3], патология желудочно-кишечного тракта[3], гипестезия и парестезия полости рта[3], флатуленция[3]
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Частота неизвестна	Отклонение от нормы результата функциональной печеночной пробы[3]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2024 № 22049
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Системно-органный класс	**Частота встречаемости**	**Нежелательные реакции**
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Частота неизвестна	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (см. раздел 4.4), крапивница[3], сыпь макулопапулезная[3], генерализованный зуд[3], уплотнение кожи[3], дерматит[3], алопеция[1], псориазиформная сыпь или обострение псориаза[2], сыпь[1], эритема[1]
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Частота неизвестна	Миалгия[1], мышечные спазмы[3], артралгия[3], боль со стороны спины[3], боль в конечности[3]
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Наличие крови в моче[1]
	Частота неизвестна	Почечная боль[3], поллакиурия[3]
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Частота неизвестна	Эректильная дисфункция[3], сексуальная дисфункция[2], снижение либидо[2]
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Недомогание[1,3]
	Частота неизвестна	Боль в грудной клетке[1], боль[3], усталость[1], астения[2,3], чувство дискомфорта в груди[3], ощущение тревоги[3], раздражительность[3], периферический отек[3], остатки лекарственного препарата[3]
Лабораторные и инструментальные данные	Частота неизвестна	Повышение уровня калия в крови[1], повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови[1]

[1] Нежелательные реакции, наблюдаемые при применении комбинации бринзоламид+тимолол
[2] Нежелательные реакции, наблюдаемые при монотерапии тимололом
[3] Нежелательные реакции, наблюдаемые при монотерапии бринзоламидом

Пострегистрационное применение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2024 № 22049
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Во время пострегистрационного применения препаратов, содержащих бринзоламид, были выявлены следующие нежелательные реакции, частоту и причинную связь которых с действием препарата установить невозможно: серьезные реакции со стороны кожи и подкожных тканей, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Описание отдельных нежелательных реакций

Дисгевзия (горький или необычный вкус во рту после инстилляции) – часто сообщаемая системная нежелательная реакция, связанная с применением комбинации бринзоламид+тимолол во время клинических испытаний. Вероятно, это связано с бринзоламидом и вызвано проникновением глазных капель в носоглотку через слезный канал. Окклюзия слезных каналов или осторожное закрывание век после инстилляции может помочь уменьшить этот эффект (см. раздел 4.2).

Препарат Окобринол содержит бринзоламид, который является ингибитором карбоангидразы и обладает системной абсорбцией. Эффекты, возникающие со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы, крови и лимфатической системы, почек и мочевыводящих путей, обмена веществ и питания, в основном, связаны с системным действием ингибиторов карбоангидразы. Аналогичные нежелательные реакции, характерные для пероральных форм ингибиторов карбоангидразы, могут наблюдаться и при местном применении.

При местном применении тимолол проникает в системный кровоток, что может вызвать нежелательные реакции, подобные тем, которые возникают при системном введении бета-адреноблокаторов. Перечисленные нежелательные реакции включают реакции, встречающиеся при применении прочих бета-адреноблокаторов в форме глазных капель. Дополнительные нежелательные реакции, связанные с применением отдельных действующих веществ, которые могут потенциально возникать при применении препарата Окобринол, описаны выше. Частота системных нежелательных реакций при местном применении ниже, чем при системном. Информацию о снижении системной абсорбции см. в разделе 4.2.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2024 № 22049
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

http://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9 Передозировка.

Симптомы

Могут наблюдаться симптомы передозировки бета-адреноблокаторов в случае случайного приема препарата внутрь: брадикардия, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность и бронхоспазм.

В результате действия бринзоламида могут развиться нарушение электролитного баланса, ацидоз, нарушения со стороны центральной нервной системы.

Лечение

При передозировке следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Следует контролировать концентрацию электролитов в сыворотке крови (особенно калия) и pH крови. Исследования показали, что тимолол плохо подвергается диализу.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в офтальмологии; противоглаукомные препараты и миотические средства; бета-адреноблокаторы.

Код АТХ: S01ED51

Механизм действия

Препарат Окобринол содержит два действующих вещества: бринзоламид и тимолола малеат, которые снижают повышенное ВГД, в первую очередь за счет снижения секреции внутриглазной жидкости, однако различными путями.

При применении комбинации бринзоламида и тимолола гипотензивный эффект более выражен, чем при применении каждого из монокомпонентов в отдельности.

Бринзоламид – мощный ингибитор карбоангидразы II, которая является основной изоформой этого фермента в глазу. Ингибирование карбоангидразы в цилиарном теле глазного яблока снижает продукцию внутриглазной жидкости, предположительно, благодаря замедлению образования ионов бикарбоната с последующим снижением транспорта натрия и жидкости.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2024 № 22049
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Тимолол – неселективный блокатор бета-адренорецепторов без симпатомиметической активности, не оказывает прямого депрессивного влияния на миокард, не обладает мембраностабилизирующей активностью. Результаты тонографических и флуорофотометрических исследований показали, что при местном применении тимолол снижает образование внутриглазной жидкости и незначительно усиливает ее отток.

5.2. Фармакокинетические свойства.

Абсорбция

При местном офтальмологическом применении бринзоламид и тимолол всасываются через роговицу и попадают в системный кровоток.

Максимальная концентрация (C_{max}) бринзоламида в эритроцитах около 18,4 μM.

В равновесном состоянии после применения бринзоламида+тимолола средние значения C_{max} тимолола в плазме и площади под кривой «концентрация-время» через 12 ч после инстилляции (AUC_{0-12}) тимолола составляли 0,824±0,453 нг/мл и 4,71±4,29 нг*ч/мл, соответственно, а средняя C_{max} тимолола была достигнута при 0,79±0,45 ч.

Распределение

Бринзоламид умеренно связывается с белками плазмы (около 60 %) и накапливается в эритроцитах в результате избирательного связывания с карбоангидразой II, и, в меньшей степени, с карбоангидразой I. Его активный метаболит N-дезэтилбринзоламид также накапливается в эритроцитах, где связывается преимущественно с карбоангидразой I. Благодаря сродству бринзоламида и его метаболита к эритроцитам и тканевой карбоангидразе, их концентрация в плазме низкая.

В равновесном состоянии тимолол обнаруживается в плазме крови человека в течение 12 ч после инстилляции глазных капель, содержащих бринзоламид+тимолол 10 мг/мл+5 мг/мл.

Биотрансформация

Метаболизм бринзоламида происходит путем N-деалкилирования, O-деалкилирования и окисления N-пропиловой боковой цепи. Основной метаболит - N-дезэтилбринзоламид в присутствии бринзоламида связывается с карбоангидразой I и также накапливается в эритроцитах. Исследования *in vitro* показали, что за метаболизм бринзоламида отвечает главным образом изофермент CYP3A4, а также как минимум 4 изофермента (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9).

Метаболизм тимолола происходит двумя путями: с образованием этаноламинной боковой цепи на тиадиазольном кольце и с формированием этанольной боковой цепи у азота морфолина и аналогичной боковой цепи с карбонильной группой, соединенной с азотом. Метаболизм тимолола осуществляется главным образом изоферментом CYP2D6.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2024 № 22049
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

Элиминация

Бринзоламид выводится преимущественно почками (приблизительно 60 %). Около 20 % выводится в виде метаболитов почками. В моче обнаруживаются в основном бринзоламид и N-дезэтилбринзоламид, а также остаточные количества (<1 %) других метаболитов (N-дезметоксипропила и О-дезметила).

Тимолол и его метаболиты выводятся в основном почками. Около 20 % тимолола выводится почками в неизмененном виде, остальная часть - в виде метаболитов. Период полувыведения ($T_{1/2}$) тимолола составляет 4,8 ч после местного офтальмологического применения комбинированного препарата, содержащего бринзоламид+тимолол 10 мг/мл+5 мг/мл.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

Бензалкония хлорид

Маннитол

Карбомер 974Р

Динатрия эдетат

Тилоксапол

Натрия хлорид

10 % раствор натрия гидроксида

1 М раствор хлористоводородной кислоты

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения).

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

Для данного лекарственного препарата не требуются специальные условия хранения.

После вскрытия флакона препарат использовать в течение 28 дней.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

По 5 мл препарата во флаконе из полиэтилена низкой плотности с пробкой-капельницей из полиэтилена низкой плотности с навинчивающимся защитным колпачком из смеси полиэтиленов низкой и высокой плотности, снабженным предохранительным кольцом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2024 № 22049
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0008)

1 флакон вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и работы с ним.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «СТМФАРМ»

426033, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. 50 лет Пионерии, д. 30

тел.: +7 904 832-14-23

адрес электронной почты: fn@stmfarm.ru

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «СТМФАРМ»

426033, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. 50 лет Пионерии, д. 30

тел.: +7 904 832-14-23

адрес электронной почты: fn@stmfarm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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