ЛП-№(000500)-(РГ-RU) от 10.04.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.08.2022 № 19876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

БРИНЗОЛОЛ ДУО, (10 мг + 5 мг)/мл, капли глазные

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: бринзоламид, тимолол.

В 1 мл препарата содержится бринзоламида 10 мг, тимолола (в виде тимолола малеата) 6.8 мг (в пересчете на тимолол 5 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.

Однородная суспензия белого или почти белого цвета.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1. Показания к применению

Препарат БРИНЗОЛОЛ ДУО показан для применения у взрослых с 18 лет для снижения повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме и внутриглазной гипертензии, у которых монотерапия оказалась недостаточной для снижения внутриглазного давления.

### 4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Особые группы пациентов

*Пациенты пожилого возраста*

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

*Пациенты с нарушением функции почек*

Исследований по влиянию препарата БРИНЗОЛОЛ ДУО на пациентов с нарушением функции почек не проводилось.

*Пациенты с нарушение функции печени*

Исследований по влиянию препарата БРИНЗОЛОЛ ДУО на пациентов с нарушением функции печени не проводилось.

Дети

Препарат БРИНЗОЛОЛ ДУО противопоказан у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Способ применения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.08.2022 № 19876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Местно. Капли закапываются в конъюнктивальный мешок глаза. Флакон-капельницу или флакон перед использованием встряхивать. При проведении носослезной окклюзии или закрытии век на 1-2 минуты системная абсорбция снижается. Таким образом, снижается вероятность системных побочных эффектов и увеличивается местная активность.

Не следует прикасаться кончиком флакона-капельницы или флакона к какой-либо поверхности, чтобы избежать загрязнения флакона-капельницы или флакона и его содержимого. После снятия крышки, если защелкивающийся ободок с защитой от вскрытия не прилегает к горловине, его необходимо удалить перед использованием препарата. Флакон-капельницу или флакон необходимо закрывать после каждого использования.

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

При совместном применении с другими препаратами для местного применения в офтальмологии интервал между инстилляциями должен составлять не менее 5 минут.

*Инструкция по применению флакона-капельницы:*

1. Для прокола горловины повернуть, приложив некоторое усилие, колпачок по часовой стрелке до упора нижнего края колпачка в корпус флакона-капельницы.
2. После прокола горловины повернуть колпачок против часовой стрелки и снять его.
3. Закапать в глаза капли, нажав на корпус флакона-капельницы.
4. Закрыть флакон-капельницу, для этого надеть колпачок и повернуть его по часовой стрелке до упора нижнего края колпачка в корпус флакона-капельницы.

**4.3. Противопоказания**

Гиперчувствительность к действующим веществам, сульфонамидам или другим β-адреноблокаторам и/или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;

Реактивные заболевания дыхательных путей, в т.ч. 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;

Гиперхлоремический ацидоз;

Тяжелая почечная недостаточность.

**4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

Системные эффекты

Бринзоламид и тимолол могут подвергаться системной абсорбции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.08.2022 № 19876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

Реакции гиперчувствительности, характерные для всех производных сульфонамидов, могут развиться при применении препарата БРИНЗОЛОЛ ДУО вследствие системной абсорбции. В случае появления серьезных нежелательных реакций или реакций гиперчувствительности следует прекратить прием препарата.

Нарушения со стороны сердца

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

Нарушения со стороны сосудов

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

Гипертиреоз

β-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипертиреоза.

Мышечная слабость

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

Нарушения со стороны дыхательной системы

Сообщалось о реакциях со стороны дыхательной системы, включая смерть от бронхоспазма у больных с бронхиальной астмой после приема β-адреноблокаторов для местного применения.

Гипогликемия/диабет

β-адреноблокаторы следует с осторожностью назначать пациентам со склонностью к спонтанной гипогликемии или пациентам, страдающим лабильным течением диабета, поскольку эти препараты могут маскировать симптомы острой гипогликемии.

Нарушение кислотно-основного равновесия

Описано развитие нарушения кислотно-щелочного равновесия при применении пероральных форм ингибиторов карбоангидразы. У пациентов с риском почечной недостаточности 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 у пожилых пациентов. Данные явления могут наблюдаться, т.к. бринзоламид проникает в системный кровоток при местном применении.

Анафилактические реакции

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.08.2022 № 19876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

Отслойка сосудистой оболочки глаза

Описаны случаи отслойки сосудистой оболочки глаза при применении лекарственных средств, препятствующих образованию внутриглазной жидкости (например, тимолола, ацетазоламида) после операций по восстановлению оттока внутриглазной жидкости.

Хирургическая анестезия

Действие β-адреноблокаторов в составе офтальмологических препаратов может блокировать системное действие β-агонистов, например, адреналина. Анестезиолог должен быть проинформирован о приеме пациентом тимолола.

Сопутствующая терапия

При применении препарата БРИНЗОЛОЛ ДУО пациентами, которые принимают системные β-адреноблокаторы, необходимо учитывать возможное взаимное усиление фармакологического действия препаратов как в отношении известных системных эффектов β-адреноблокаторов, так и в отношении снижения внутриглазного давления. Необходимо тщательное наблюдение за такими пациентами.

Совместное применение двух β-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 БРИНЗОЛОЛ ДУО. Одновременное назначение препарата БРИНЗОЛОЛ ДУО и пероральных ингибиторов карбоангидразы и не рекомендуется.

Эффекты со стороны органа зрения

Влияние бринзоламида на функцию эндотелия роговицы у пациентов с нарушениями роговицы (особенно 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 за их состоянием роговицы при применении бринзоламида, так как ингибиторы карбоангидразы могут влиять на гидратацию роговицы. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами с нарушениями роговицы, например, за пациентами с сахарным диабетом или дистрофией роговицы.

Вспомогательные вещества

*Бензалкония хлорид*

Бензалкония хлорид, входящий в состав препарата БРИНЗОЛОЛ ДУО, 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 по-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.08.2022 № 19876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

сле применения препарата. Бензалкония хлорид может вызывать точечную кератопатию и/или токсическую язвенную кератопатию. При длительном применении препарата следует тщательно контролировать состояние роговицы.

Нарушение функции печени

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Реакции гиперчувствительности и токсические эффекты

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.

**4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Препарат БРИНЗОЛОЛ ДУО 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 и у пациентов, применяющих препарат БРИНЗОЛОЛ ДУО.

Не рекомендуется одновременное применение с пероральными ингибиторами карбоангидразы, так как существует вероятность усиления системных побочных реакций. За метаболизм бринзоламида отвечают изоферменты цитохрома Р-450: CYP3A4 (в основном), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Следует с осторожностью назначать препараты, ингибирующие изофермент CYP3A4, такие, как кетоконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и тролеандомицин, вследствие возможного ингибирования метаболизма бринзоламида изоферментом CYP3A4. Следует соблюдать осторожность при совместном назначении ингибиторов изофермента CYP3A4. Однако накопление бринзоламида маловероятно, так как он выводится почками. Бринзоламид не является ингибитором изоферментов цитохрома Р-450.

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.08.2022 № 19876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

В некоторых случаях, в результате одновременного применения β-адреноблокаторов для местного применения и адреналина (эпинефрина), сообщалось о развитии мидриаза.
Эффект, оказываемый на внутриглазное давление, или известные эффекты системных β-адреноблокаторов могут усиливаться, если тимолол назначается пациенту, уже получающему системный β-адреноблокатор. Таких пациентов необходимо тщательно наблюдать.
Применение двух β-адреноблокаторов местного действия не рекомендуется.
В случае применения с другими местными офтальмологическими препаратами интервал между их применением должен составлять не менее 5 мин.

**4.6. Фертильность, беременность и лактация**
Применение препарата БРИНЗОЛОЛ ДУО при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

**4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**
Препарат БРИНЗОЛОЛ ДУО оказывает незначительное влияние на способность к вождению и управлению механизмами.
Если у пациента после применения препарата возникло временное затуманивание зрения, не рекомендуется управлять автомобилем 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.
Резюме нежелательных реакций
Ниже представлены нежелательные реакции, отмеченные во время клинических исследований препарата и его индивидуальных компонентов - бринзоламида и тимолола.
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.
***Инфекции и инвазии:***
*частота неизвестна:* назофарингит[3], фарингит[3], синусит[3], ринит[3].
***Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:***
*нечасто:* уменьшение количества лейкоцитов[1],

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.08.2022 № 19876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

*частота неизвестна:* уменьшение количества эритроцитов[3], повышение содержания хлоридов в крови[3].

***Нарушения со стороны иммунной системы:***

*частота неизвестна:* анафилактический шок[1], анафилаксия[2], системная красная волчанка[2], системные аллергические реакции[2], в том числе ангионевротический отек[2], местная и генерализованная сыпь[2], гиперчувствительность[1], крапивница[2], зуд[2].

***Нарушения метаболизма и питания:***

*частота неизвестна:* гипогликемия[2], снижение аппетита[3].

***Психические нарушения:***

*редко:* бессонница[1],

*частота неизвестна:* депрессия[1], потеря памяти[2], апатия[3], депрессивное настроение[3], снижение либидо[3], ночные кошмары[2,3], нервозность[3].

***Нарушения со стороны нервной системы:***

*часто:* дисгевзия[1],

*частота неизвестна:* церебральная ишемия[2], цереброваскулярное нарушение[2], обморок[2], усиление признаков и симптомов миастении gravis[2], сонливость[3], моторные дисфункции[3], амнезия[3], ухудшение памяти[3], парестезии[2,3], тремор[4], гипестезия[3], агевзия[3], головокружение[1,2], головная боль[1].

***Нарушения со стороны органа зрения:***

*часто:* точечный кератит, затуманивание зрения[1], боль в глазу[1], раздражение глаз[1],

*нечасто:* кератит[1], синдром «сухого глаза»[1], накопление красящего пигмента поврежденным эпителием роговицы при проведении диагностических проб, выделения из глаза[1], зуд в глазу[1,3], ощущение инородного тела в глазах[1], инъекция конъюнктивы век и глазного яблока[1],

*редко*: эрозия роговицы[1], опалесценция влаги передней камеры[1], фотофобия[1], слезотечение[1], склеральная гиперемия[1], эритема век[1], образование корок на краях век[1],

*частота неизвестна:* увеличение экскавации диска зрительного нерва[3], отслойка сосудистой оболочки после хирургического вмешательства по восстановлению оттока внутриглазной жидкости[2], кератит[2,3], кератопатия[3], дефект эпителия роговицы[3], нарушение эпителия роговицы[3], повышение внутриглазного давления[3], вкрапления в глазном яблоке[3], окрашивание роговицы[3], отек роговицы[3], снижение чувствительности роговицы[2], конъюнктивит[3], воспаление мейбомиевых желез[3], диплопия[2,3], снижение контрастности зрения[3], фотопсия[3], снижение остроты зрения[2,3], нарушение зрения[1], птеригиум[3], ощущение дискомфорта в глазу[3], «сухой» кератоконъюнктивит[3], гипестезия глаза[3], пигментация склеры[3], субконъюнктивальная киста[3], расстройство зрения[3], отечность глаз[3], аллергические реакции глаза[3], мадароз[3], нарушения век[3], отек век[1], птоз[2], блефарит[3], астенопия[3], образование корок на краях век[3], повышенное слезотечение[3].

***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:***

*частота неизвестна:* вертиго[3], звон в ушах[3].

***Нарушения со стороны сердца:***

*часто:* снижение частоты сердечных сокращений[1],

*частота неизвестна:* остановка сердца[2], сердечная недостаточность[2], хроническая сердечная недостаточность[2], АВ-блок[2], кардиореспираторный дистресс-синдром[3],

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.08.2022 № 19876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

стенокардия[3], брадикардия[2,3], нерегулярная частота сердечных сокращений[3], аритмия[2,3], ощущение сердцебиения[2,3], тахикардия[3], увеличение частоты сердечных сокращений[3], боль в груди[2], отёк[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*: орофарингеальная боль[1], ринорея[1],

*частота неизвестна:* бронхоспазм[2] (преимущественно у пациентов с бронхоспастической болезнью в анамнезе), одышка[1], астма[3], носовое кровотечение[1], гиперреактивность бронхов[3], раздражение гортани[3], заложенность носа[3], заложенность верхних дыхательных путей[3], синдром постназального затека[3], чихание[3], ощущение сухости носа[3], фаринголарингитная боль[3].

***Желудочно-кишечные нарушения:***

*частота неизвестна:* рвота[2,3], боль в животе[2], диарея[1,3], сухость во рту[1], тошнота[1,3], эзофагит[3], диспепсия[2,3], ощущение дискомфорта в брюшной полости[3], ощущение дискомфорта в желудке[3], усиление перистальтики[3], желудочно-кишечное расстройство[3], гипестезия и парестезия полости рта[3], метеоризм[3].

***Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:***

*частота неизвестна:* нарушение показателей функции печени[3].

***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:***

*частота неизвестна:* крапивница[3], макулопапулезная сыпь[2,3], генерализованный зуд[3], уплотнение кожи[3], дерматит[3], алопеция[1], псориазоформная сыпь или обострение псориаза[2], сыпь[1], эритема[1,3].

***Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:***

*частота неизвестна:* миалгия[1], мышечные спазмы[3], артралгия[3], боль в спине[3], боль в конечностях[3].

***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:***

*нечасто:* наличие крови в моче[1],

*частота неизвестна:* боль в области почек[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],

*частота неизвестна:* боль в груди[1], боль[3], утомляемость[1,2], астения[2,3], недомогание[3], ощущение дискомфорта в груди[3], аномальные ощущения[3], ощущение тревожности[3], раздражительность[3], периферический отёк[3], остатки лекарственного препарата[3].

***Лабораторные и инструментальные данные:***

*частота неизвестна:* увеличение содержания калия в крови[1], увеличение содержания лактатдегидрогеназы в крови[1].

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.08.2022 № 19876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

[1] - побочные реакции, наблюдаемые при приеме комбинации тимолола и бринзоламида;
[2] - побочные реакции, наблюдаемые при монотерапии тимололом;
[3] - побочные реакции, наблюдаемые при монотерапии бринзоламидом.

Описание отдельных нежелательных реакций

Дисгевзия (горький или необычный вкус во рту после инстилляции) - часто сообщаемая системная нежелательная реакция, связанная с применением препарата БРИНЗОЛОЛ ДУО 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 БРИНЗОЛОЛ ДУО 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 их применении.

При местном применении тимолол проникает в системный кровоток, что может вызвать нежелательные реакции, подобные тем, которые возникают при системном введении β-адреноблокаторов. Перечисленные нежелательные реакции включают реакции, встречающиеся при применении прочих β-адреноблокаторов в форме глазных капель. Дополнительные нежелательные реакции, связанные с использованием индивидуальных действующих компонентов, которые могут потенциально быть при применении препарата БРИНЗОЛОЛ ДУО, описаны выше. Частота системных нежелательных реакций при местном применении ниже, чем при системном введении. Информацию о снижении системной абсорбции (см. раздел 4.2.).

Пострегистрационное применение

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 25.08.2022 № 19876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Россия
Уполномоченный орган (уполномоченная организация) государства - члена Евразийского экономического союза: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30
Факс: +7 (495) 698-15-73
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

**4.9. Передозировка**

*Симптомы*

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

В результате действия бринзоламида может произойти нарушение электролитного баланса, развитие ацидозного состояния, нарушения со стороны центральной нервной системы.

*Лечение*

Лечение передозировки симптоматическое и поддерживающее. Необходимо следить за уровнем электролитов в сыворотке крови (в частности, содержанием калия) и pH крови. Гемодиализ не эффективен.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоглаукомное средство комбинированное (карбоангидразы ингибитор+бета-адреноблокатор)
Код АТХ: S01ED51.

Механизм действия

Бринзоламид является ингибитором карбоангидразы II. Ингибирование карбоангидразы в цилиарном теле глазного яблока снижает продукцию внутриглазной жидкости, предположительно, благодаря замедлению образования ионов бикарбоната с последующим снижением транспорта натрия и жидкости.

Тимолол - неселективный блокатор β-адренорецепторов без симпатомиметической активности, не оказывает прямого депрессивного влияния на миокард, не обладает мембраностабилизирующей активностью.

Фармакодинамические эффекты

Препарат БРИНЗОЛОЛ ДУО содержит два действующих вещества: бринзоламид и тимолола малеат, которые снижают повышенное внутриглазное давление, в первую очередь, за счет снижения секреции внутриглазной жидкости, однако различными путями. Бринзоламид снижает секрецию внутриглазной жидкости, тимолол при мест-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.08.2022 № 19876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ном применении снижает образование внутриглазной жидкости и незначительно усиливает ее отток. Комбинированное действие бринзоламида и тимолола превышает действие каждого вещества в отдельности для снижения внутриглазного давления.

Клиническая эффективность и безопасность

В многоцентровом, рандомизированном, открытом клиническом исследовании, проводимом в течение 7 месяцев, наблюдали пациентов с открытоугольной глаукомой I и II стадии на одном или обоих глазах с офтальмогипертензией. Все пациенты имели исходное среднее значение внутриглазного давления (ВГД) от 22 мм рт.ст. до 36 мм рт.ст. по Маклакову. Препарат БРИНЗОЛОЛ ДУО, вводимый дважды в сутки ежедневно, эффективно снижал уровень офтальмотонуса - так, уровень ВГД в контрольных точках составил 18 мм рт.ст. и менее у большинства пациентов, включенных в исследование. Было выявлено, что на фоне терапии препаратом БРИНЗОЛОЛ ДУО статистически значимо росло количество глаз со снижением ВГД более чем на 30 % от исходного. При оценке состояния полей зрения (абсолютных скотом, скотом первого и второго порядка) на фоне терапии по сравнению с исходным уровнем было выявлено положительное влияние препарата на дефекты полей зрения. Препарат хорошо переносился пациентами. Все нежелательные явления, в том числе нежелательные реакции, были легкой или умеренной степени выраженности, в половине случаев не требовали назначения сопутствующей терапии или медицинского вмешательства, изменения дозы и режима применения препарата.

**5.2. Фармакокинетические свойства**

Абсорбция.

При местном применении бринзоламид и тимолол проникают в системный кровоток. Максимальная концентрация $C_{max}$ бринзоламида в эритроцитах около 18,4 μM.

В равновесном состоянии, после применения препарата средняя максимальная концентрация $C_{max}$ тимолола в плазме и $AUC_{0-12ч}$ тимолола составляла 0,824 ± 0,453 нг/мл и 4,71 ± 4,29 нг*ч/мл, соответственно, а средняя $C_{max}$ тимолола была достигнута через 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.

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 изоферменты 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.08.2022 № 19876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

азота морфолина и аналогичной боковой цепи с карбонильной группой, соединенной с азотом. Метаболизм тимолола осуществляется главным образом CYP2D6.

Элиминация.

Бринзоламид выводится, в основном, почками и кишечником в сравнительных количествах, 32 % и 29 %, соответственно. Около 20 % выводится в виде метаболитов с мочой. 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 неизменном виде, остальная часть - в виде метаболитов. $T_{1/2}$ тимолола после местного применения составляет 4,8 ч.

**5.3. Данные доклинической безопасности**

Доклинические исследования бринзоламида и тимолола малеата показали, что инстилляция терапевтических концентраций в глаз животным не вызывает патологических изменений органа зрения и не обладает системным действием при однократном или многократном закапывании. Действующие вещества относятся к умеренно опасным веществам, не обладают выраженной мутагенностью и канцерогенностью.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

**6.1. Перечень вспомогательных веществ**

маннит
карбомер
натрия хлорид
тилоксапол
динатрия эдетата дигидрат
бензалкония хлорид
натрия гидроксид
хлористоводородная кислота концентрированная
вода для инъекций.

**6.2. Несовместимость**

Сведения о физической или химической несовместимости препарата БРИНЗОЛОЛ ДУО с другими лекарственными препаратами отсутствует.

**6.3. Срок годности (срок хранения)**

2 года.

Вскрытый флакон-капельницу или флакон хранить не более 28 суток.

**6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре ниже 25 °С в оригинальной упаковке (флакон-капельница в пачке) или (флакон в пачке).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.08.2022 № 19876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

**6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 5 мл во флакон-капельницу с винтовой горловиной, изготовленный по технологии «blow-fill-seal» «выдувание-наполнение-герметизация» из гранул полиэтилена низкой плотности или полиэтилена высокого давления (низкой плотности) и колпачком полимерным навинчиваемым из полиэтилена низкого давления или во флакон-капельницу полимерную из полиэтилена высокого давления с винтовой горловиной, пробкой-капельницей и крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления; или во флакон полимерный из полиэтилена высокого давления с насадкой-дозатором из полиэтилена высокого давления и крышкой навинчиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена низкого давления или полипропилена.

На флакон-капельницу или флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1, 2 или 3 флакона-капельницы или флакона вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

Не выбрасывайте (не выливайте) препараты в канализацию (водопровод).

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Россия
Акционерное общество «Отисифарм» (АО «Отисифарм»)
123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, эт. 12, пом. II, ком. 29,
тел.: +7 (800) 775-98-19,
факс: +7 (495) 221-18-02,
www.otcpharm.ru

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:
Россия
Акционерное общество «Отисифарм» (АО «Отисифарм»)
123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, эт. 12, пом. II, ком. 29,
тел.: +7 (800) 775-98-19,
факс: +7 (495) 221-18-02,
адрес электронной почты: info@otcpharm.ru

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.08.2022 № 19876
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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