

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БРІОНІТ®

(BRIONIT)

Склад:

діючі речовини: бримонідину тартрат, тимололу малеат;

1 мл розчину містить бримонідину тартрату 2,0 мг; тимололу малеату 6,8 мг (у перерахуванні на тимолол – 5,0 мг);

допоміжні речовини: бензалконію хлорид; натрію дигідрофосфат, моногідрат; натрію гідрофосфат, гептагідрат; кислота хлористоводнева розведена; натрію гідроксид; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Краплі очні, розчин.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина від безбарвного до жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в офтальмології. Протиглаукомні засоби. Тимолол, комбінації. Код АТХ S01E D51.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Бріоніт® містить 2 діючі речовини: бримонідину тартрат та тимололу малеат. Обидві ці речовини знижують високий внутрішньоочний тиск (ВОТ) за рахунок поєднаної взаємодії, що призводить до значно більше вираженого гіпотензивного ефекту порівняно з ефективністю кожного з компонентів окремо. Бріоніт® швидко вступає в дію.

Бримонідину тартрат – агоніст альфа₂-адренорецепторів, причому він характеризується в 1000 разів більшою селективністю по відношенню до альфа₂-адренорецепторів порівняно з альфа₁-адренорецепторами. Ця селективність виражається у відсутності мідріазу та вазоконстрикції судин мікроциркуляторного русла.

Вважається, що гіпотензивна дія бримонідину забезпечується за рахунок підвищення відтоку внутрішньоочної рідини по увеосклеральному шляху та зниження її утворення.

Тимолол є неселективним бета₁- та бета₂-адреноблокатором, який не має внутрішньої

симпатоміметичної активності, прямої міокардіальної пригнічувальної дії або місцевої анестетичної (мембраностабілізуючої) активності. Тимолол знижує ВОТ за рахунок зменшення утворення внутрішньоочної рідини. Точний механізм дії не встановлений, можливо, він пов'язаний з пригніченням синтезу циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) і викликається ендогенною стимуляцією бета-адренорецепторів.

Клінічна ефективність

За результатами трьох контрольованих подвійних сліпих клінічних досліджень застосування бримонідину з тимололом (2 рази на добу) призводить до клінічно достовірного додаткового зниження середньодобових показників ВОТ порівняно з таким при застосуванні тимололу (2 рази на добу) та бримонідину (2-3 рази на добу) окремо.

У дослідженні із залученням пацієнтів, у яких ВОТ був недостатньо контрольований після 3-тижневого підготовчого періоду із застосуванням будь-якого препарату, додаткове зниження середніх добових показників ВОТ на 4,5, 3,3 та 3,5 мм рт.ст. спостерігалось впродовж 3 місяців лікування із застосуванням бримонідину з тимололом (2 рази на добу), тимололу (2 рази на добу) та бримонідину (2 рази на добу) відповідно. Під час цього дослідження достовірне додаткове зниження ВОТ було продемонстровано тільки у порівнянні з бримонідіном, а не з тимололом, проте позитивна тенденція помітна на всіх часових проміжках. Сумарний аналіз даних двох інших досліджень продемонстрував статистичну перевагу бримонідину з тимололом порівняно з тимололом.

Крім того, ефект зниження ВОТ після застосування бримонідину з тимололом був не нижчим від досягнутого при застосуванні суміжної терапії бримонідіном та тимололом (обидва – 2 рази на добу).

Підтримання ефекту зниження ВОТ після застосування бримонідину з тимололом протягом 12 місяців було продемонстровано результатами подвійних сліпих досліджень.

Фармакокінетика.

Концентрацію бримонідину та тимололу в плазмі здорових добровольців визначали у перехресному дослідженні з порівнянням ефективності кожного окремого препарату та бримонідину з тимололом. Не було статистично достовірних відмінностей показників площі під кривою «концентрація-час» (AUC) при застосуванні бримонідину з тимололом та відповідному лікуванні окремими препаратами.

Середні значення максимальної концентрації у плазмі крові ($C_{\max}$) бримонідину і тимололу після призначення бримонідину з тимололом становили 0,0327 і 0,406 нг/мл відповідно.

Бримонідин

При інстиляції 0,2 % розчину у вигляді очних крапель концентрація бримонідину в плазмі крові дуже низька. Бримонідин незначною мірою піддається метаболізму в тканинах ока, зв'язок з білками плазми крові становить приблизно 29 %. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) препарату після місцевого застосування у середньому становить приблизно 3 години. Після перорального застосування бримонідин добре абсорбується та швидко виводиться.

Основна частина препарату (приблизно 74 % дози, що всмокталася у системний кровотік) виводиться нирками у вигляді метаболітів протягом 5 днів, незмінений препарат у сечі не виявлений. Дослідження *in vitro* на клітинах печінки тварин і людини показали, що альдегідоксидаза і цитохром P450 значною мірою включені у процес метаболізму. Отже,

системне виведення визначається насамперед метаболізмом препарату в печінці. Бримонідин утворює зворотні зв'язки з меланіном у тканинах ока без розвитку несприятливих ефектів. Накопичення не відбувається у разі відсутності меланіну. Бримонідин не метаболізується значною мірою у тканинах ока.

Тимолол

Після місцевого застосування 0,5 % крапель очних пацієнтам, які проходили хірургічне лікування катаракти, $C_{\max}$ тимололу в очній рідині була на рівні 898 нг/мл через 1 годину після застосування. $T_{1/2}$ тимололу в плазмі крові становить приблизно 7 годин. Тимолол незначною мірою зв'язується з білками плазми крові. Тимолол частково метаболізується в печінці, виводиться активна речовина і її метаболіти нирками.

Доклінічні дані з безпеки

Очний та системний профілі безпеки окремих компонентів добре вивчені. Доклінічні дані не виявили особливої небезпеки для людини у традиційних фармакологічних дослідженнях безпеки окремих компонентів, токсичності повторної дози, генотоксичності та канцерогенності. Додаткові дослідження токсичності повторної дози із застосуванням бримонідину з тимололом показали відсутність небезпеки для людини.

Бримонідин

Бримонідину тартрат не виявляв тератогенного ефекту у тварин, проте призводив до викиднів у кроликів та до зменшення постнатального росту у щурів при системних дозах, які приблизно в 37 та 134 рази відповідно вищі від тих, що вводилися людям під час лікування.

Тимолол

У дослідженнях на тваринах бета-адреноблокатори показали здатність до зниження току пуповинної крові, зменшення росту плода, затримки осифікації та зростання випадків загибелі плода і новонароджених, проте за відсутності тератогенності. При застосуванні тимололу ембріотоксичність (резорбція) у кроликів та фетотоксичність (затримка осифікації) у щурів були виявлені при високих дозах, призначених для матері. Дослідження тератогенності на мишах, щурах та кроликах при застосуванні пероральних доз тимололу, у 4200 разів вищих від щоденних доз бримонідину з тимололом для людини, показали відсутність уроджених аномалій.

Клінічні характеристики.

Показання.

Зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) у пацієнтів із хронічною відкритокутовою глаукомою та внутрішньоочною гіпертензією при недостатній ефективності бета-адреноблокаторів місцевого застосування.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату.
- Підвищена реактивність дихальних шляхів, включаючи бронхіальну астму і випадки

бронхообструкції, у тому числі в анамнезі, тяжкі хронічні обструктивні захворювання легенів.

- Синусова брадикардія, синдром дисфункції синусового вузла, атріовентрикулярна блокада, блокада II-III ступенів без імплантованого штучного водія ритму серця, серцева недостатність, кардіогенний шок.
- Супутня терапія інгібіторами моноаміноксидази (МАО), антидепресантами, що впливають на норадренергічну передачу (трициклічні антидепресанти і міансерин).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Спеціальних досліджень щодо вивчення лікарської взаємодії бримонідину з тимололом не проводили. Проте слід враховувати можливість посилення ефекту лікарських засобів, що пригнічують центральну нервову систему (алкоголь, барбітурати, похідні опію, седативні препарати або загальні анестетики), при одночасному застосуванні з бримонідином і тимололом.

Повідомлялося про потенціювання ефектів одночасного застосування очних крапель, що містять тимолол, та блокаторів повільних кальцієвих каналів, бета-адреноблокаторів, антиаритмічних препаратів (включаючи аміодарон), серцевих глікозидів, парасимпатоміметиків або гуанетидину, що проявляються значним зниженням артеріального тиску та/або вираженою брадикардією. Також після застосування бримонідину в дуже рідкісних випадках ($<1/10000$) повідомлялося про зниження артеріального тиску. У зв'язку з цим необхідно з обережністю застосовувати Бріоніт® із препаратами, що чинять системну гіпотензивну дію.

При одночасному застосуванні офтальмологічних бета-адреноблокаторів та адреналіну (епінефрин) можливий розвиток мідріазу.

Бета-адреноблокатори можуть посилювати гіпоглікемічний ефект антидіабетичних препаратів. Вони також можуть маскувати ознаки та симптоми гіпоглікемії (див. розділ «Особливості застосування»).

Гіпертензивна реакція на раптову відміну клонідину може посилитися на тлі застосування бета-адреноблокаторів.

Можливе посилення системного ефекту бета-адреноблокаторів (зниження ЧСС, депресія) при одночасному застосуванні інгібіторів CYP2D6 (хінідин, флуоксетин, пароксетин) та тимололу.

Одночасне застосування бета-адреноблокаторів з лікарськими засобами для загальної анестезії може приховувати компенсаторну тахікардію і підвищувати ризик артеріальної гіпотензії (див. розділ «Особливості застосування»), тому лікаря-анестезіолога необхідно попереджати про застосування пацієнтом препарату Бріоніт®.

З обережністю слід застосовувати препарат Бріоніт® одночасно з рентгеноконтрастними препаратами, що містять йод, та при внутрішньовенному введенні лідокаїну.

Циметидин, гідралазин, етиловий спирт можуть підвищувати концентрацію тимололу в плазмі крові.

Необхідно з обережністю застосовувати лікарські засоби, що впливають на метаболізм і

засвоєння циркулюючих катехоламінів, хлорпромазину, метилфенідату, резерпіну, оскільки немає даних щодо циркулюючих катехоламінів після застосування препарату Бріоніт®.

З обережністю слід призначати (або змінювати дозу) супутні препарати системної дії (незалежно від фармацевтичної форми), які можуть взаємодіяти з альфа-адренергічними агоністами або порушувати їх активність. Наприклад, агоністи або антагоністи адренергічних рецепторів (ізопреналін, празозин).

Хоча спеціальних досліджень щодо вивчення лікарської взаємодії бримонідину з тимололом не проводили, існує теоретична можливість посилення адитивного ефекту зниження внутрішньоочного тиску при застосуванні з простамідами, простагландінами, інгібіторами карбоангідрази і пілокарпіном.

Бримонідин протипоказаний при супутньому прийомі інгібіторів MAO та при застосовуванні антидепресантів, що впливають на норадренергічну нейротрансмісію (наприклад, трициклічні антидепресанти та міазерин). Хворим, які отримували інгібітори MAO, лікування препаратом Бріоніт® можна призначати через 14 днів після відміни інгібітора MAO.

Особливості застосування.

Для запобігання інфікування очей та забруднення очних крапель слід уникати контакту наконечника крапельниці з будь-якими поверхнями.

Під час клінічних досліджень у деяких пацієнтів спостерігалися очні алергічні реакції (алергічний кон'юнктивіт та алергічний блефарит). Алергічний кон'юнктивіт виявляли у 5,2 % пацієнтів з типовим початком між 3 та 9 місяцями. Загалом 3,1 % пацієнтів припинили приймати препарат. Про алергічний блефарит повідомляли рідко (< 1 %). При виявленні алергічної реакції лікування препаратом Бріоніт® потрібно припинити.

Про гіперчутливість уповільненого типу повідомлялося при застосуванні 0,2 % розчину бримонідину тартрату, причому деякі з випадків були пов'язані з підвищеним внутрішньоочним тиском.

Як і всі офтальмологічні препарати, що застосовуються місцево, Бріоніт® може абсорбуватися системно. Не спостерігається підвищення системної абсорбції окремих активних речовин. Через наявність бета-адренергічного компонента, тимололу, спостерігаються такі самі типи побічних реакцій, що й при застосуванні системних бета-адреноблокаторів. Частота виникнення системної побічної реакції при місцевому застосуванні була нижчою, ніж при системному застосуванні. Щодо зниження системної абсорбції див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Серцеві розлади.

Після лікування тимололом рідко повідомлялося про серцеві розлади, в т. ч. з летальним наслідком, пов'язаним із серцевою недостатністю. Пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (наприклад, ішемічна хвороба серця, стенокардія Принцметала і серцева недостатність) та під час гіпотензивної терапії із застосуванням бета-адреноблокаторів потрібно ретельно обстежити та розглянути можливість терапії лікарськими засобами з іншими діючими речовинами. Пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями слід обстежувати щодо наявності ознак погіршення даних захворювань та побічних реакцій.

Через негативний вплив на тривалість проведення збудження бета-адреноблокатори слід з обережністю призначати пацієнтам із блокадою серця І ступеня.

Як і при застосуванні системних бета-адреноблокаторів, у разі необхідності припинення терапії препаратом Бріоніт® пацієнтам з ішемічною хворобою серця лікування відмінюють поступово, щоб уникнути розвитку порушень ритму серця, інфаркту міокарда і раптового летального наслідку.

Судинні розлади.

Пацієнтам із тяжкими порушеннями периферичного кровообігу (наприклад, тяжкі форми хвороби Рейно або синдром Рейно) препарат слід призначати з обережністю.

Дихальні розлади.

Дихальні розлади, у тому числі летальний випадок через бронхоспазм, спостерігалися у пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, після призначення деяких офтальмологічних бета-адреноблокаторів.

З обережністю застосовувати препарат Бріоніт® пацієнтам із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) помірного/середнього ступеня та застосовувати його лише у разі, якщо очікувана користь перевищує потенційний ризик.

Гіпоглікемія/цукровий діабет.

З обережністю застосовувати бета-адреноблокатори пацієнтам, схильним до спонтанної гіпоглікемії, або пацієнтам із лабільним цукровим діабетом, оскільки бета-адреноблокатори можуть маскувати ознаки та симптоми гострої гіпоглікемії.

Гіпертиреоз.

Бета-адреноблокатори можуть маскувати ознаки та симптоми гіпертиреозу.

З обережністю слід застосовувати препарат Бріоніт® пацієнтам із метаболічним ацидозом та феохромоцитомою (без попереднього лікування).

Захворювання рогівки.

Офтальмологічні бета-адреноблокатори можуть спричинити сухість очей. Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам із захворюваннями рогівки ока.

Застосування з іншими бета-адреноблокаторами.

Вплив на внутрішньоочний тиск або відомі ефекти системних бета-адреноблокаторів можуть посилюватися у разі застосування тимололу пацієнтам, які вже приймають інший системний бета-адреноблокатор. Слід ретельно контролювати реакцію на лікування у даних пацієнтів. Застосування двох місцевих бета-адреноблокаторів не рекомендується.

Анафілактичні реакції.

На тлі лікування препаратом групи бета-адреноблокаторів у хворих з atopією або складними анафілактичними реакціями на різні алергени в анамнезі можливе збільшення реакції при повторному введенні таких алергенів та відсутність ефекту від введення адреналіну у звичайних дозах.

Відшарування сітківки ока.

Повідомлялося про відшарування сітківки ока при застосуванні препаратів, що знижують накопичення внутрішньоочної рідини (наприклад, тимололу, ацетазоламід), після фільтраційного хірургічного лікування глаукоми.

Анестезія.

Офтальмологічні бета-адреноблокатори можуть блокувати ефект бета-агоністів, наприклад адреналіну. Необхідно попередити лікаря-анестезіолога про застосування тимололу перед майбутньою операцією.

Печінкова/ниркова недостатність.

Застосування препарату у цій групі пацієнтів недостатньо вивчене, тому слід з обережністю застосовувати його хворим із печінковою/нирковою недостатністю.

У хворих із тяжкими порушеннями функції нирок, які перебувають на гемодіалізі, лікування тимололом супроводжувалося вираженим зниженням артеріального тиску.

Допоміжна речовина бензалконію хлорид, що міститься у препараті Бріоніт[®], може спричиняти подразнення слизової оболонки очей.

Перед інстиляцією необхідно зняти контактні лінзи, знову їх можна одягнути через 15 хвилин.

Відомо, що бензалконію хлорид знебарвлює м'які контактні лінзи. Слід уникати контакту з м'якими контактними лінзами.

Препарат Бріоніт[®] не вивчався у пацієнтів із закритокутовою глаукомою.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Контрольованих досліджень із вивчення застосування бримонідину з тимололом вагітним не проводили, тому протипоказане застосування препарату у період вагітності.

Тимолол проникає у грудне молоко, тому застосування препарату Бріоніт[®] у період годування груддю протипоказано.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Бримонідин з тимололом виявляє незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами і механізмами. На тлі застосування препарату Бріоніт[®] можливе короткочасне порушення зору (нечіткість), розвиток слабкості і сонливості, які погіршують швидкість реакцій. У разі виникнення вказаної симптоматики слід утриматися від видів діяльності, що потребують особливої уваги.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза для дорослих, включаючи хворих літнього віку

По 1 краплі препарату Бріоніт® закапувати у кон'юнктивальний мішок ураженого ока 2 рази на добу з інтервалом 12 годин. Якщо застосовувати 2 або більше офтальмологічних препаратів, необхідно робити 5-хвилинну перерву між інстиляціями.

Як і при застосуванні інших очних крапель, для зниження можливої системної абсорбції рекомендується короткочасне натискання на слізний мішок у місці його проекції біля внутрішнього кута ока або зімкнення повік на 2 хвилини.

Це слід робити одразу після інстиляції кожної краплі з метою зниження системних побічних ефектів і посилення місцевої дії.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Бріоніт® дітям не встановлені, тому його не можна застосовувати у педіатричній практиці.

Передозування.

Рідко повідомлялося про передозування бримонідину з тимололом у людей, що не призвело до виникнення побічних реакцій. Лікування передозування включає підтримуючу і симптоматичну терапію. Слід підтримувати дихання пацієнта.

Бримонідин

Передозування при місцевому застосуванні.

Спостерігалися випадки, які вже зазначені у розділі «Побічні реакції».

Передозування при випадковому прийомі внутрішньо (дорослі).

Наявна дуже обмежена інформація щодо випадкового передозування бримонідину у дорослих. Зафіксований лише один випадок передозування, у результаті якого спостерігалася артеріальна гіпотензія. Повідомлялося, що після епізоду артеріальної гіпотензії спостерігалася рикошетна гіпертензія.

При передозуванні, спричиненому препаратами групи альфа₂-адреноміметиків, повідомлялося про такі симптоми: зниження артеріального тиску, астенія, блювання, сонливість, седативний ефект, брадикардія, аритмія, міоз, апное, гіпотермія, пригнічення дихання, судоми.

Тимолол

Симптоми загального передозування тимололу подібні до тих, що спостерігаються при застосуванні системних бета-адреноблокаторів: брадикардія, зниження артеріального тиску, бронхоспазм, головний біль, запаморочення, зупинка серця.

Тимолол повністю не виводиться при гемодіалізі.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними ефектами були гіперемія кон'юнктиви ока (приблизно 15 % хворих) і відчуття печіння слизової оболонки ока (приблизно 11 % хворих) на підставі даних 12-місячного клінічного дослідження. У більшості випадків вираженість вказаних симптомів була слабкою, відміна терапії була необхідна лише в 3,4 % і 0,5 % випадках відповідно.

Повідомлялося про такі побічні ефекти із врахуванням частоти виникнення: *дуже часто* ($> 1/10$); *часто* ($> 1/100$, $< 1/10$); *нечасто* ($> 1/1000$, $< 1/100$); *рідко* ($> 1/10000$, $< 1/1000$); *дуже рідко* ($< 1/10000$).

З боку органів зору:

дуже часто – гіперемія кон'юнктиви ока, відчуття печіння;

часто – гострий пекучий або колючий біль в оці, алергічний кон'юнктивіт, ерозія рогівки, поверхневий кератит, свербіж шкіри, фолікуліт кон'юнктиви, порушення зору, блефарит, епіфора, сухість слизової оболонки ока, виділення з ока, біль, подразнення слизової оболонки ока, відчуття стороннього предмета;

нечасто – зниження гостроти зору, набряк кон'юнктиви, фолікулярний кон'юнктивіт, алергічний блефарит, кон'юнктивіт, плаваючі преципітати у скловидному тілі, астенопія, фотофобія, гіпертрофія папілярних м'язів ока, хворобливість повік, блідість кон'юнктиви, набряк рогівки, інфільтрати рогівки, розрив скловидного тіла.

З боку психіки:

часто – депресія.

З боку нервової системи:

часто – сонливість, головний біль;

нечасто – запаморочення, синкопе.

З боку серцево-судинної системи:

часто – артеріальна гіпертензія;

нечасто – застійна серцева недостатність, порушення серцебиття.

З боку дихальної системи:

нечасто – риніт, сухість слизової оболонки носа.

З боку шлунково-кишкового тракту:

часто – сухість слизової порожнини рота;

нечасто – порушення смаку, нудота, діарея.

З боку шкіри і підшкірно-жирової клітковини:

часто – набряк повік, свербіж шкіри повік, еритема повіки;

нечасто – алергічний контактний дерматит.

Загальні порушення і порушення в місці введення:

часто – астеничні стани.

В постреєстраційний період бримонідину з тимололом додатково повідомлялося про нижчезазначені побічні ефекти:

З боку органів зору:

частота невідома – розмитість зору.

З боку серцево-судинної системи:

частота невідома – аритмія, брадикардія, тахікардія, артеріальна гіпотензія.

З боку шкіри:

частота невідома – почервоніння шкіри обличчя.

Побічні ефекти, що спостерігалися під час застосування однієї з діючих речовин, виникнення яких не виключається під час застосування препарату Бріоніт®:

Бримонідин

З боку імунної системи: гіперчутливість.

З боку органів зору: ірит, іридоцикліт (передній увеїт), міоз.

З боку психіки: безсоння.

З боку дихальної системи: запальні захворювання верхніх дихальних шляхів, задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту: шлунково-кишкові симптоми.

Загальні порушення і порушення в місці введення: системні алергічні реакції.

З боку шкіри і підшкірно-жирової клітковини: шкірні реакції, у тому числі почервоніння шкіри, набряк шкіри обличчя, свербіж, висипання та вазодилатація.

У випадках застосування бримонідину у комплексі з іншими препаратами для лікування уродженої глаукоми повідомлялося про такі симптоми передозування бримонідину, як непритомність, млявість, сонливість, артеріальна гіпотензія, гіпотонія, брадикардія, гіпотермія, ціаноз, блідість, пригнічення дихання та апное у новонароджених та дітей віком до 2 років, яким застосовували бримонідин.

Повідомлялося про високу частоту та тяжку ступінь сонливості у дітей віком від 2 років, особливо у дітей 2–7 років та дітей з масою тіла ≤ 20 кг.

Тимолол

Подібно до інших місцевих офтальмологічних препаратів, препарат Бріоніт® (бримонідину тартрат/тимолол) потрапляє у системний кровотік. Абсорбція тимололу може спричинити побічні ефекти, подібні до тих, що спостерігаються у разі застосування інших бета-адреноблокаторів системної дії. Частота системних побічних ефектів після місцевого застосування нижча, ніж при системному застосуванні.

При застосуванні офтальмологічних бета-адреноблокаторів спостерігалися додаткові побічні реакції, потенційно існує можливість їх виникнення при застосуванні препарату Бріоніт®:

З боку імунної системи: системні алергічні реакції, у тому числі набряк Квінке, кропив'янка, локалізовані та генералізовані висипання, свербіж, анафілактичні реакції, системний червоний вовчак.

З боку ендокринної системи: гіпоглікемія, маскування симптомів гіпоглікемії у пацієнтів, хворих на цукровий діабет.

З боку органів зору: ознаки та симптоми подразнення очей (відчуття печіння, гострого болю, свербіж, слюзотеча, почервоніння), блефарит, розмитість зору, відчуття сухості очей, кератит, зниження чутливості рогівки, диплопія, птоз, розрив судинної оболонки (після фільтраційного хірургічного лікування), ерозія рогівки, цистодний макулярний набряк, псевдопемфігоїд, кон'юнктивіт.

З боку психіки/нервової системи: втрата свідомості, запаморочення, головний біль, безсоння, жахливі сновидіння, втрата пам'яті, порушення мозкового кровообігу, погіршення симптомів міастенії гравіс, парестезія, ішемія головного мозку, зміна поведінки і психічні розлади, включаючи збентеження, галюцинації, неспокій, дезорієнтацію, нервозність.

З боку органів слуху: дзвін у вухах.

З боку серцево-судинної системи: брадикардія, відчуття серцебиття, застійна серцева недостатність, біль у грудях, атріовентрикулярна блокада серця, серцева недостатність, блокада серця, зупинка серця, аритмія, ішемія головного мозку, інсульт, переміжна кульгавість, набряки, набряк легенів, погіршення стенокардії, артеріальна гіпотензія, синдром Рейно, похолодання кінцівок, втрата свідомості.

З боку дихальної системи: бронхоспазм (переважно у хворих із бронхоспастичними захворюваннями в анамнезі), задишка, кашель, дихальна недостатність, закладеність носа, інфекції верхніх дихальних шляхів.

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, дисгевзія, нудота, відчуття сухості у роті, диспепсія, блювання, біль у животі, анорексія.

З боку шкіри і підшкірно-жирової клітковини: алопеція, псоріазоподібні висипання або загострення псоріазу, шкірні висипання.

З боку опорно-рухового апарату, сполучної і кісткової тканини: міалгія.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: хвороба Пейроні, периферичні набряки.

З боку статевих органів: статева дисфункція, зниження лібідо, ретроперитонеальний фіброз.

Інші: астенія/підвищена втомлюваність.

Побічні реакції на краплі очні, які містять фосфати.

Дуже рідко повідомлялося про випадки кальцифікації рогівки, пов'язаної із застосуванням очних крапель, які містять фосфати, у пацієнтів зі значно пошкодженою рогівкою.

Термін придатності. 2 роки.

Термін придатності препарату після першого розкриття первинної упаковки – 28 днів.

Умови зберігання.

Для лікарського засобу не передбачені спеціальні умови зберігання. Препарат зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 5 мл у флаконі. По 1 або 3 флакони у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

БРИОНИТ

(BRIONIT)

Состав:

действующие вещества: бримонидина тартрат, тимолола малеат;

1 мл раствора содержит бримонидина тартрата 2,0 мг; тимолола малеата 6,8 мг (в пересчете на тимолол – 5,0 мг);

вспомогательные вещества: бензалкония хлорид; натрия дигидрофосфат, моногидрат; натрия гидрофосфат, гептагидрат; кислота хлористоводородная разведенная; натрия гидроксид; вода для инъекций.

Лекарственная форма. Капли глазные, раствор.

Основные физико-химические свойства: прозрачная жидкость от бесцветного до желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, применяемые в офтальмологии. Противоглаукомные средства. Тимолол, комбинации. Код АТХ S01E D51.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия

Брионит содержит 2 действующие вещества: бримонидина тартрат и тимолола малеат. Оба эти вещества снижают высокое внутриглазное давление (ВГД) за счет сочетанного взаимодействия, приводя к значительно более выраженному гипотензивному эффекту по сравнению с эффективностью каждого из компонентов в отдельности. Брионит быстро вступает в действие.

Бримонидина тартрат – агонист альфа₂-адренорецепторов, причем он характеризуется в 1000 раз большей селективностью по отношению к альфа₂-адренорецепторам по сравнению с альфа₁-адренорецепторами. Эта селективность выражается в отсутствии мириаза и вазоконстрикции сосудов микроциркуляторного русла.

Считается, что гипотензивное действие бримонидина обеспечивается за счет повышения оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути и снижения ее образования.

Тимолол является неселективным бета₁- и бета₂-адреноблокатором, который не имеет внутренней симпатомиметической активности, прямого миокардиального угнетающего действия или местной анестезирующей (мембраностабилизирующей) активности. Тимолол снижает ВГД за счет уменьшения образования внутриглазной жидкости. Точный механизм действия не установлен, возможно, он связан с угнетением синтеза циклического аденозин-монофосфата (цАМФ) и вызывается эндогенной стимуляцией бета-адренорецепторов.

Клиническая эффективность

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

В исследовании с привлечением пациентов, у которых ВГД было недостаточно контролируемо после 3-недельного подготовительного периода с применением какого-либо препарата, дополнительное снижение средних суточных показателей ВГД на 4,5, 3,3 и 3,5 мм рт.ст. наблюдалось в течение 3 месяцев лечения с применением бримонидина с тимололом (2 раза в сутки), тимолола (2 раза в сутки) и бримонидина (2 раза в сутки) соответственно. Во время этого исследования достоверное дополнительное снижение ВГД было продемонстрировано только по сравнению с бримонидином, а не с тимололом, однако положительная тенденция заметна на всех временных промежутках. Суммарный анализ данных двух других исследований продемонстрировал статистическое преимущество бримонидина с тимололом по сравнению с тимололом.

Кроме того, эффект снижения ВГД после применения бримонидина с тимололом был не ниже достигнутого при применении смежной терапии бримонидина и тимолола (оба – 2 раза в сутки).

Поддержание эффекта снижения ВГД после применения бримонидина с тимололом в течение 12 месяцев было продемонстрировано результатами двойных слепых исследований.

Фармакокинетика.

Концентрацию бримонидина и тимолола в плазме здоровых добровольцев определяли в перекрестном исследовании со сравнением эффективности каждого отдельного препарата и бримонидина с тимололом. Не было статистически достоверных различий показателей площади под кривой «концентрация-время» (AUC) при применении бримонидина с тимололом и соответствующем лечении отдельными препаратами.

Средние значения максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) бримонидина и тимолола после назначения бримонидина с тимололом составляли 0,0327 и 0,406 нг/мл соответственно.

Бримонидин

При инстилляциях 0,2 % раствора в виде глазных капель концентрация бримонидина в плазме крови очень низкая. Бримонидин в незначительной степени поддается метаболизму в тканях глаза, связь с белками плазмы крови составляет приблизительно 29 %. Период полувыведения ($T_{1/2}$) препарата после местного применения в среднем составляет примерно 3 часа. После перорального применения бримонидин хорошо абсорбируется и быстро выводится.

Основная часть препарата (примерно 74 % дозы, всосавшейся в системный кровоток) выводится почками в виде метаболитов в течение 5 дней, неизмененный препарат в моче не обнаружен. Исследования *in vitro* на клетках печени животных и человека показали, что альдегидоксидаза и цитохром P450 в значительной степени включены в процесс метаболизма. Итак, системное выведение определяется в первую очередь метаболизмом препарата в печени. Бримонидин образует обратные связи 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

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. $T_{1/2}$ тимолола в плазме крови составляет примерно 7 часов. Тимолол незначительно связывается с белками плазмы крови. Тимолол частично метаболизируется в печени, выводится активное вещество и его метаболиты почками.

Доклинические данные по безопасности

Глазной и системный профили безопасности отдельных компонентов хорошо изучены. Доклинические данные не выявили особой опасности для человека в традиционных фармакологических исследованиях безопасности отдельных компонентов, токсичности повторной дозы, генотоксичности и канцерогенности. Дополнительные исследования токсичности повторной дозы с применением бримонидина с тимололом показали отсутствие опасности для человека.

Бримонидин

Бримонидина тартрат не проявлял тератогенного эффекта у животных, однако приводил к выкидышам у кроликов и к уменьшению постнатального роста у крыс при системных дозах, которые примерно в 37 и 134 раза соответственно выше тех, что вводились людям во время лечения.

Тимолол

В исследованиях на животных бета-адреноблокаторы показали способность к снижению тока пуповинной крови, уменьшению роста плода, задержке оксификации и рост случаев гибели плода и новорожденных, однако при отсутствии тератогенности. При применении тимолола эмбриотоксичность (резорбция) у кроликов и фетотоксичность (задержка оксификации) у крыс были обнаружены при высоких дозах, предназначенных для матери. Исследование тератогенности на мышах, крысах и кроликах при применении пероральных доз тимолола, в 4200 раз превышающих ежедневные дозы бримонидина с тимололом для человека, показали отсутствие врожденных аномалий.

Клинические характеристики.

Показания.

Снижение внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с хронической открытоугольной глаукомой и внутриглазной гипертензией при недостаточной эффективности бета-адреноблокаторов местного применения.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата.
- Повышенная реактивность дыхательных путей, включая бронхиальную астму и случаи бронхообструкции, в том числе в анамнезе, тяжелые хронические обструктивные заболевания легких.

- Синусовая брадикардия, синдром дисфункции синусового узла, атриовентрикулярная блокада, блокада II-III степени без имплантированного искусственного водителя ритма сердца, сердечная недостаточность, кардиогенный шок.

- Сопутствующая терапия ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), антидепрессантами, влияющими на норадренергическую передачу (трициклические антидепрессанты и миансерин).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Специальных исследований по изучению лекарственного взаимодействия бримонидина с тимололом не проводили. Однако следует учитывать возможность усиления эффекта лекарственных средств, угнетающих центральную нервную систему (алкоголь, барбитураты, производные опия, седативные препараты или общие анестетики), при одновременном применении с бримонидином и тимололом.

Сообщалось о потенцировании эффектов одновременного применения глазных капель, содержащих тимолол, и блокаторов медленных кальциевых каналов, бета-адреноблокаторов, антиаритмических препаратов (включая амиодарон), сердечных гликозидов, парасимпатомиметиков или гуанетидина, проявляющихся значительным снижением артериального давления и/или выраженной брадикардией. Также после применения бримонидина в очень редких случаях ($< 1/10000$) сообщалось о снижении артериального давления. В связи с этим необходимо с осторожностью применять Брионит с препаратами, оказывающими системное гипотензивное действие.

При одновременном применении офтальмологических бета-адреноблокаторов и адреналина (эпинефрин) возможно развитие мириаза.

Бета-адреноблокаторы могут усиливать гипогликемический эффект антидиабетических препаратов. Они также могут маскировать признаки и симптомы гипогликемии (см. раздел «Особенности применения»).

Гипертоническая реакция на внезапную отмену клонидина может усилиться на фоне применения бета-адреноблокаторов.

Возможно усиление системного эффекта бета-адреноблокаторов (снижение ЧСС, депрессия) при одновременном применении ингибиторов CYP2D6 (хинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимолола.

Одновременное применение бета-адреноблокаторов с лекарственными средствами для общей анестезии может скрывать компенсаторную тахикардию и повышать риск артериальной гипотензии (см. раздел «Особенности применения»), поэтому врача-анестезиолога необходимо предупреждать о применении пациентом препарата Брионит.

С осторожностью следует применять препарат Брионит одновременно с рентгеноконтрастными препаратами, содержащими йод, и при внутривенном введении лидокаина.

Циметидин, гидралазин, этиловый спирт могут повышать концентрацию тимолола в плазме крови.

Необходимо с осторожностью применять лекарственные средства, влияющие на метаболизм и усвоение циркулирующих катехоламинов, хлорпромазина, метилфенидата, резерпина, поскольку нет данных о циркулирующих катехоламинах после применения препарата Брионит.

С осторожностью следует назначать (или изменять дозу) сопутствующие препараты системного действия (независимо от фармацевтической формы), которые могут взаимодействовать с альфа-адренергическими агонистами или нарушать их активность. Например, агонисты или антагонисты адренергических рецепторов (изопреналин, празозин).

Хотя специальных исследований по изучению лекарственного взаимодействия бримонидина с тимололом не проводили, существует теоретическая возможность усиления аддитивного эффекта снижения внутриглазного давления при применении с простамидами, простагландинами, ингибиторами карбоангидразы и пилокарпином.

Бримонидин противопоказан при одновременном приеме ингибиторов МАО и при применении антидепрессантов, влияющих на норадренергическую нейротрансмиссию (например, трициклические антидепрессанты и миазерин). Больным, получавшим ингибиторы МАО, лечение препаратом Брионит можно назначать через 14 дней после отмены ингибитора МАО.

Особенности применения.

Для предотвращения инфицирования глаз и загрязнения глазных капель следует избегать контакта наконечника капельницы с какими-либо поверхностями.

Во время клинических исследований у некоторых пациентов наблюдались глазные аллергические реакции (аллергический конъюнктивит и аллергический блефарит). Аллергический конъюнктивит выявляли в 5,2 % пациентов с типичным началом между 3 и 9 месяцами. В общем 3,1 % пациентов прекратили принимать препарат. Об аллергическом блефарите сообщали редко (< 1 %). При обнаружении аллергической реакции лечение препаратом Брионит следует прекратить.

О гиперчувствительности замедленного типа сообщалось при применении 0,2 % раствора бримонидина тартрата, причем некоторые из случаев были связаны с повышенным внутриглазным давлением.

Как и все офтальмологические препараты, применяемые местно, Брионит может абсорбироваться системно. Не наблюдается повышение системной абсорбции отдельных активных веществ. Из-за наличия бета-адренергического компонента, тимолола, наблюдаются такие же типы побочных реакций, что и при применении системных бета-адреноблокаторов. Частота возникновения системной побочной реакции при местном применении была ниже, чем при системном применении. О снижении системной абсорбции см. раздел «Способ применения и дозы».

Сердечные расстройства.

После лечения тимололом редко сообщалось о сердечных расстройствах, в т.ч. с летальным исходом, связанным с сердечной недостаточностью. Пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, ишемическая болезнь сердца, стенокардия Принцметала и сердечная недостаточность) и при гипотензивной терапии с применением бета-адреноблокаторов нужно тщательно обследовать и рассмотреть возможность терапии лекарственными средствами с другими действующими веществами. Пациентов с сердечно-

сосудистыми заболеваниями следует обследовать на наличие признаков ухудшения данных заболеваний и побочных реакций.

Из-за негативного влияния на продолжительность проведения возбуждения бета-адреноблокаторы следует с осторожностью назначать пациентам с блокадой сердца I степени.

Как и при применении системных бета-адреноблокаторов, в случае необходимости прекращения терапии препаратом Брионит пациентам с ишемической болезнью сердца лечение отменяют постепенно, во избежание развития нарушений ритма сердца, инфаркта миокарда и внезапного летального исхода.

Сосудистые расстройства.

Пациентам с тяжелыми нарушениями периферического кровообращения (например, тяжелые формы болезни Рейно или синдром Рейно) препарат следует назначать с осторожностью.

Дыхательные нарушения.

Дыхательные нарушения, в том числе летальный случай из-за бронхоспазма, наблюдались у пациентов, больных бронхиальной астмой, после назначения некоторых офтальмологических бета-адреноблокаторов.

С осторожностью применять препарат Брионит пациентам с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) умеренной/средней степени и применять его только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

Гипогликемия/сахарный диабет.

С осторожностью применять бета-адреноблокаторы пациентам, склонным к спонтанной гипогликемии, или пациентам с лабильным сахарным диабетом, поскольку бета-адреноблокаторы могут маскировать признаки и симптомы острой гипогликемии.

Гипертиреоз.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать признаки и симптомы гипертиреоза.

С осторожностью следует применять препарат Брионит пациентам с метаболическим ацидозом и феохромоцитомой (без предварительного лечения).

Заболевания роговицы.

Офтальмологические бета-адреноблокаторы могут вызвать сухость глаз. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с заболеваниями роговицы глаза.

Применение с другими бета-адреноблокаторами.

Влияние на внутриглазное давление или известные эффекты системных бета-адреноблокаторов могут усиливаться при применении тимолола пациентам, которые уже принимают другой

системный бета-адреноблокатор. Следует тщательно контролировать реакцию на лечение у данных пациентов. Применение двух местных бета-адреноблокаторов не рекомендуется.

Анафилактические реакции.

На фоне лечения препаратом группы бета-адреноблокаторов у больных с атопией или сложными анафилактическими реакциями на различные аллергены в анамнезе возможно увеличение реакции при повторном введении таких аллергенов и отсутствие эффекта от введения адреналина в обычных дозах.

Отслоение сетчатки глаза.

Сообщалось об отслойке сетчатки глаза при применении препаратов, снижающих накопление внутриглазной жидкости (например, тимолола, ацетазоламида), после фильтрационного хирургического лечения глаукомы.

Анестезия.

Офтальмологические бета-адреноблокаторы могут блокировать эффект бета-агонистов, например адреналина. Необходимо предупредить врача-анестезиолога о применении тимолола перед предстоящей операцией.

Печеночная/почечная недостаточность.

Применение препарата в этой группе пациентов недостаточно изучено, поэтому следует с осторожностью применять его больным с печеночной/почечной недостаточностью.

У больных с тяжелыми нарушениями функции почек, находящихся на гемодиализе, лечение тимололом сопровождалось выраженным снижением артериального давления.

Вспомогательное вещество бензалкония хлорид, который содержится в препарате Брионит, может вызывать раздражение слизистой оболочки глаз.

Перед инстилляцией необходимо снять контактные линзы, снова их можно одеть через 15 минут.

Известно, что бензалкония хлорид обесцвечивает мягкие контактные линзы. Следует избегать контакта с мягкими контактными линзами.

Препарат Брионит не изучали у пациентов с закрытоугольной глаукомой.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Контролируемых исследований по изучению применения бримонидина с тимололом беременным не проводили, поэтому противопоказано применение препарата в период беременности.

Тимолол проникает в грудное молоко, поэтому применение препарата Брионит в период кормления грудью противопоказано.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Бримонидин с тимололом проявляет незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. На фоне применения препарата Брионит возможно кратковременное нарушение зрения (нечеткость), развитие слабости и сонливости, которые ухудшают скорость реакций. В случае возникновения указанной симптоматики следует воздержаться от видов деятельности, требующих особого внимания.

Способ применения и дозы.

Рекомендуемая доза для взрослых, включая больных пожилого возраста

По 1 капле препарата Брионит закапывать в конъюнктивальный мешок пораженного глаза 2 раза в сутки с интервалом 12 часов. Если применять 2 или более офтальмологических препарата, необходимо делать 5-минутный перерыв между инстилляциями.

Как и при применении других глазных капель, для снижения возможной системной абсорбции рекомендуется кратковременное нажатие на слезный мешок в месте его проекции у внутреннего угла глаза или смыкание век на 2 минуты.

Это следует делать сразу после инстилляцией каждой капли с целью снижения системных побочных эффектов и усиления местного действия.

Дети.

Безопасность и эффективность применения препарата Брионит детям не установлены, поэтому его нельзя применять в педиатрической практике.

Передозировка.

Редко сообщалось о передозировке бримонидина с тимололом у людей, которое не привело к возникновению побочных реакций. Лечение передозировки включает поддерживающую и симптоматическую терапию. Следует поддерживать дыхание пациента.

Бримонидин

Передозировка при местном применении.

Наблюдались случаи, которые уже указаны в разделе «Побочные реакции».

Передозировка при случайном приеме внутрь (взрослые).

Имеется очень ограниченная информация относительно случайной передозировки бримонидина у взрослых. Зафиксирован лишь один случай передозировки, в результате которого наблюдалась артериальная гипотензия. Сообщалось, что после эпизода артериальной гипотензии наблюдалась рикошетная гипертензия.

При передозировке, вызванной препаратами группы альфа₂-адреномиметиков, сообщалось о таких симптомах: снижение артериального давления, астения, рвота, сонливость, седативный эффект, брадикардия, аритмия, миоз, апноэ, гипотермия, угнетение дыхания, судороги.

Тимолол

Симптомы общей передозировки тимолола подобны тем, которые наблюдаются при применении системных бета-адреноблокаторов: брадикардия, снижение артериального давления, бронхоспазм, головная боль, головокружение, остановка сердца.

Тимолол полностью не выводится при гемодиализе.

Побочные реакции.

Наиболее частыми побочными эффектами были гиперемия конъюнктивы глаза (примерно 15 % больных) и чувство жжения слизистой оболочки глаза (примерно 11 % больных) на основании данных 12-месячного клинического исследования. В большинстве случаев выраженность указанных симптомов была слабой, отмена терапии была необходима лишь в 3,4 % и 0,5 % случаев соответственно.

Сообщалось о таких побочных эффектах с учетом частоты возникновения: *очень часто* (> 1/10); *часто* (> 1/100, < 1/10); *нечасто* (> 1/1000, < 1/100); *редко* (> 1/10000, < 1/1000); *очень редко* (< 1/10000).

Со стороны органов зрения:

очень часто – гиперемия конъюнктивы глаза, ощущение жжения;

часто – острая жгучая или колющая боль в глазу, аллергический конъюнктивит, эрозия роговицы, поверхностный кератит, зуд кожи, фолликулит конъюнктивы, нарушение зрения, блефарит, эпифора, сухость слизистой оболочки глаза, выделения из глаза, боль, раздражение слизистой оболочки глаза, ощущение инородного тела;

нечасто – снижение остроты зрения, отек конъюнктивы, фолликулярный конъюнктивит, аллергический блефарит, конъюнктивит, плавающие преципитаты в стекловидном теле, астиопия, фотофобия, гипертрофия папиллярных мышц глаза, болезненность, бледность конъюнктивы, отек роговицы, инфильтраты роговицы, разрыв стекловидного тела.

Со стороны психики:

часто – депрессия.

Со стороны нервной системы:

часто – сонливость, головная боль;

нечасто – головокружение, синкопе.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

часто – артериальная гипертензия;

нечасто – застойная сердечная недостаточность, нарушения сердцебиения.

Со стороны дыхательной системы:

нечасто – ринит, сухость слизистой оболочки носа.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто – сухость слизистой полости рта;

нечасто – нарушение вкуса, тошнота, диарея.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:

часто – отек век, зуд кожи век, эритема века;

нечасто – аллергический контактный дерматит.

Общие нарушения и нарушения в месте введения:

часто – астенические состояния.

В пострегистрационный период бримонидина с тимололом дополнительно сообщалось о нижеприведенных побочных эффектах:

Со стороны органов зрения:

частота неизвестна – нечеткость зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

частота неизвестна – аритмия, брадикардия, тахикардия, артериальная гипотензия.

Со стороны кожи:

частота неизвестна – покраснение кожи лица.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении одного из действующих веществ, возникновение которых не исключается при применении препарата Брионит:

Бримонидин

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность.

Со стороны органов зрения: ирит, иридоциклит (передний увеит), миоз.

Со стороны психики: бессонница.

Со стороны дыхательной системы: воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, одышка.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: желудочно-кишечные симптомы.

Общие нарушения и нарушения в месте введения: системные аллергические реакции.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: кожные реакции, в том числе покраснение кожи, отек кожи лица, зуд, сыпь и вазодилатация.

В случаях применения бримонидина в комплексе с другими препаратами для лечения врожденной глаукомы сообщалось о таких симптомах передозировки бримонидина, как обморок, вялость, сонливость, артериальная гипотензия, гипотония, брадикардия, гипотермия, цианоз, бледность, угнетение дыхания и апноэ у новорожденных и детей до 2 лет, которым применяли бримонидин.

Сообщалось о высокой частоте и тяжелой степени сонливости у детей старше 2 лет, особенно у детей 2–7 лет и детей с массой тела ≤ 20 кг.

-

-

Тимолол

Подобно другим местным офтальмологическим препаратам, препарат Брионит (бримонидина тартрат/тимолол) попадает в системный кровоток. Абсорбция тимолола может вызвать побочные эффекты, подобные тем, которые наблюдаются при применении других бета-адреноблокаторов системного действия. Частота системных побочных эффектов после местного применения ниже, чем при системном применении.

При применении офтальмологических бета-адреноблокаторов наблюдались дополнительные побочные реакции, потенциально существует возможность их возникновения при применении препарата Брионит:

Со стороны иммунной системы: системные аллергические реакции, в том числе отек Квинке, крапивница, локализованная и генерализованная сыпь, зуд, анафилактические реакции, системная красная волчанка.

Со стороны эндокринной системы: гипогликемия, маскировка симптомов гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом.

Со стороны органов зрения: признаки и симптомы раздражения глаз (ощущение жжения, острой боли, зуд, слезотечение, покраснение), блефарит, размытость зрения, ощущение сухости глаз, кератит, снижение чувствительности роговицы, диплопия, птоз, разрыв сосудистой оболочки (после фильтрационного хирургического лечения), эрозия роговицы, цистовидный макулярный отек, псевдопемфигоид, конъюнктивит.

Со стороны психики/нервной системы: потеря сознания, головокружение, головная боль, бессонница, кошмарные сновидения, потеря памяти, нарушения мозгового кровообращения, ухудшение симптомов миастении гравис, парестезия, ишемия головного мозга, изменение поведения и психические расстройства, включая смущение, галлюцинации, беспокойство, дезориентацию, нервозность.

Со стороны органов слуха: звон в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, ощущение сердцебиения, застойная сердечная недостаточность, боль в груди, атриовентрикулярная блокада сердца, сердечная недостаточность, блокада сердца, остановка сердца, аритмия, ишемия головного мозга, инсульт, перемежающаяся хромота, отеки, отек легких, ухудшение стенокардии, артериальная

гипотензия, синдром Рейно, похолодание конечностей, потеря сознания.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм (преимущественно у больных с бронхоспастическими заболеваниями в анамнезе), одышка, кашель, дыхательная недостаточность, заложенность носа, инфекции верхних дыхательных путей.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, дисгевзия, тошнота, ощущение сухости во рту, диспепсия, рвота, боль в животе, анорексия.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: алопеция, псориазоподобные высыпания или обострение псориаза, кожные высыпания.

Со стороны опорно-двигательного аппарата, соединительной и костной ткани: миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: болезнь Пейрони, периферические отеки.

Со стороны половых органов: половая дисфункция, снижение либидо, ретроперитонеальный фиброз.

Другие: астения/повышенная утомляемость.

Побочные реакции на капли глазные, содержащие фосфаты.

Очень редко сообщалось о случаях кальцификации роговицы, связанной с применением глазных капель, содержащих фосфаты, у пациентов со значительно поврежденной роговицей.

Срок годности. 2 года.

Срок годности после первого вскрытия первичной упаковки – 28 дней.

Условия хранения. Для лекарственного средства не предусмотрены специальные условия хранения. Препарат хранить в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 5 мл во флаконе. По 1 или 3 флакона в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. АО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

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