ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
СИМБРИНЗА®

Регистрационный номер: ЛП-006169

Торговое наименование: Симбринза®

Международное непатентованное наименование: Бримонидин + Бринзоламид

Лекарственная форма: Капли глазные

Состав

1 мл препарата содержит:

действующие вещества: бримонидина тартрат – 2 мг, бринзоламид – 10 мг;

вспомогательные вещества: карбомер 974Р, натрия хлорид, маннитол, пропиленгликоль, тилоксапол, борная кислота, бензалкония хлорид, натрия гидроксид и/или кислота хлористоводородная, вода очищенная.

Описание

Однородная суспензия белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоглаукомные препараты и миотики. Ингибиторы карбоангидразы. Бринзоламид в комбинации с другими препаратами.

Код АТХ: S01EC54

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Препарат Симбринза® содержит два действующих вещества: бринзоламид и бримонидина тартрат. Эти два компонента снижают внутриглазное давление (ВГД) у пациентов с открытоугольной глаукомой (ОУГ) и внутриглазной гипертензией (ВГГ), подавляя образование водянистой влаги в цилиарном теле. Хотя и бринзоламид, и бримонидин снижают ВГД путем подавления образования водянистой влаги, их механизмы действия различны.

Бринзоламид действует путем ингибирования фермента карбоангидразы 2 типа (КА-II) в ресничном эпителии, что уменьшает образование ионов бикарбоната с последующим уменьшением прохождения натрия и жидкости через ресничный эпителий, что приводит к уменьшению образования водянистой влаги. Бримонидин, агонист альфа-2-адренергических рецепторов, ингибирует фермент аденилатциклазу и подавляет цАМФ-зависимое образование водянистой влаги. Кроме того, применение бримонидина приводит к увеличению увеосклерального оттока.

Фармакокинетика

Абсорбция

После местного применения бринзоламид всасывается через роговицу. Вещество также проникает в системный кровоток, где прочно связывается с карбоангидразой в эритроцитах. Концентрации бринзоламида в плазме крови очень низкие. Период полувыведения из крови у людей длительный (>100 дней), вследствие связывания с карбоангидразой эритроцитов.

Бримонидин быстро всасывается в ткани глаза после местного применения. В исследованиях на кроликах максимальная концентрация в тканях глаза в большинстве случаев достигалась менее чем за час. Максимальные концентрации в плазме крови человека составляют <1 нг/мл и достигаются в течение <1 часа. Период полувыведения из плазмы крови составляет около 2-3 часов. При постоянном применении накопления не наблюдается.

В клиническом исследовании изучалась фармакокинетика препарата Симбринза® при местном назначении 2 и 3 раза в сутки в сравнении с монотерапией бринзоламидом и бримонидином, применяемых в тех же режимах дозирования. Фармакокинетика бринзоламида и N-дезэтилбринзоламида в цельной крови при достижении равновесной концентрации была сходной при применении комбинированного препарата Симбринза® и монотерапии бринзоламидом. Аналогично, фармакокинетика бримонидина при достижении равновесного состояния в плазме при применении фиксированной комбинации была схожа с той, которая наблюдалась при отдельном применении бримонидина, за исключением группы применения препарата Симбринза® два раза в сутки, в которой среднее значение AUC0-12 часов было примерно на 25% меньше, чем при монотерапии бримонидином два раза в сутки.

Распределение

В исследованиях на кроликах максимальные концентрации бринзоламида в тканях глаза после местного применения достигаются в переднем отрезке глаза: в роговице, конъюнктиве, водянистой влаге, радужке и цилиарном теле. Длительное присутствие в

тканях глаза обусловлено связыванием препарата с карбоангидразой. Бринзоламид умеренно связывается (около 60 %) с белками плазмы крови человека.

Бримонидин проявляет сродство к пигментированным тканям глаза, в частности, радужке и цилиарному телу, что обусловлено известной способностью молекулы к связыванию с меланином. Однако, клинические и доклинические данные по безопасности показывают, что препарат хорошо переносится и безопасен при постоянном применении.

Метаболизм

Бринзоламид метаболизируется изоферментами цитохрома P450 в печени, в частности, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Основным метаболитом является N-дезэтилбринзоламид, за которым следуют N-десметоксипропиловый и O-десметиловый метаболиты, а также аналог N-пропионовой кислоты, образованный при окислении N-пропильной боковой цепи O-десметилбринзоламида. Бринзоламид и N-дезэтилбринзоламид не ингибируют изоферменты цитохрома P450 при концентрациях, по крайней мере в 100 раз превышающих максимальные системные концентрации.

Бримонидин интенсивно метаболизируется печеночной альдегидоксидазой с образованием 2-оксобримонидина, 3-оксобримонидина и 2,3-диоксобримонидина, являющихся основными метаболитами. Также наблюдается окислительное расщепление имидазолинового кольца до 5-бромо-6-гуанидинохиноксалина.

Выведение

Бринзоламид, главным образом, выводится с мочой в неизмененном виде. У людей в моче определяется 60% бринзоламида и 6% N-дезэтилбринзоламида от введенной дозы. У крыс была также показана экскреция препарата с желчью (около 30% от введенной дозы) преимущественно в виде метаболитов.

Бримонидин выводится преимущественно с мочой в виде метаболитов. В доклинических экспериментах in vivo метаболиты в моче составляли от 60 % до 75 % от введенной дозы препарата как при пероральном, так и внутривенном путях введения.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика бринзоламида по своей природе является нелинейной за счет насыщаемого связывания с карбоангидразой в цельной крови и различных тканях. Экспозиция в равновесном состоянии не увеличивается пропорционально дозе.

Напротив, бримонидин демонстрирует линейную фармакокинетику в клиническом терапевтическом диапазоне доз.

Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики

Препарат Симбринза® предназначен для местного действия внутри тканей глаза. Оценка внутриглазной экспозиции у человека эффективных доз не представляется возможной. Влияние фармакокинетики и фармакодинамики препарата у людей на снижение ВГД не установлено.

Другие особые популяции пациентов

Исследования с целью определения влияния возраста, расы, нарушения функции почек или печени при применении препарата Симбринза® не проводились.

Исследование применения бринзоламида у японцев по сравнению с пациентами других национальностей показало сходную системную фармакокинетику в обеих группах.

Исследование бринзоламида у пациентов с нарушением функции почек показало, что системная экспозиция бринзоламида и N-дезэтилбринзоламида у пациентов с умеренным нарушением функции почек в 1,6-2,8 раз превышает таковую у пациентов с нормальной функцией почек. Данное увеличение равновесных концентраций препарата и его метаболитов не вызывало ингибирования карбоангидразы эритроцитов до уровней, ассоциированных с системными побочными эффектами. Однако, применение комбинированного препарата противопоказано у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

C_{max}, AUC и период полувыведения бримонидина сходны у пожилых пациентов (>65 лет) и взрослых пациентов более молодого возраста. Влияние нарушения функции почек и печени на системную фармакокинетику бримонидина не оценивалось. Учитывая низкую системную экспозицию бримонидина после местного офтальмологического применения, предполагается, что изменения экспозиции в плазме не будут клинически значимыми.

Дети

Системная фармакокинетика бринзоламида и бримонидина, в монотерапии или в комбинации, у пациентов детского возраста не изучалась.

Показания к применению

Препарат Симбринза® показан для снижения повышенного внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с открытоугольной глаукомой или офтальмогипертензией, у которых монотерапия не обеспечивает достаточного снижения ВГД.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим или вспомогательным веществам, или к сульфонамидам;
- При терапии ингибиторами моноаминоксидазы (МАО);

- При применении антидепрессантов, оказывающие влияние на норадренергическую передачу (например, трициклические антидепрессанты и миансерин);
- Тяжелое нарушение функции почек;
- Гиперхлоремический ацидоз;
- Новорожденные и дети в возрасте до 2 лет.

С осторожностью

- Закрытоугольная глаукома в анамнезе;
- Нарушения функции печени;
- Нарушения со стороны роговицы;
- Тяжелые, нестабильные и/или неконтролируемые сердечно-сосудистые заболевания;
- Депрессия;
- Церебральная или коронарная недостаточность, синдром Рейно, ортостатическая гипотензия или облитерирующий тромбангиит;
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания») ;
- Дети в возрасте от 2 до 18 лет в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности;
- При одновременном применении с веществами, угнетающими ЦНС;
- При совместном применении с препаратами, которые могут оказывать влияние на метаболизм и захват циркулирующих аминов;
- При совместном применении с антигипертензивными средствами и(или) сердечными гликозидами;
- При одновременном лечении (или изменении дозы) системными препаратами (независимо от лекарственной формы), которые могут взаимодействовать с агонистами альфа-адренорецепторов или препятствовать проявлению их активности;
- Ношение контактных линз;
- Пациентам с риском нарушения функции почек.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении препарата Симбринза® у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

Бринзоламид не оказывал тератогенного действия у крыс и кроликов после системного применения.

В исследованиях перорального применения бринзоламида у животных прямого отрицательного действия на репродуктивную функцию не выявлено.

В исследованиях репродуктивной токсичности бринзоламид в случае его перорального введения крысам в периоде органогенеза оказывал токсическое действие на плод в дозе, которая в пересчете на вес тела (ВТ) в 375 раз превышала максимальную рекомендованную дозу для внутриглазного применения у человека (МРДГЧ). У кроликов, которым в периоде органогенеза перорально вводили бринзоламид в дозе, которая в пересчете на ВТ превышала МРДГЧ в 125 раз, токсического действия на плод не наблюдалось.

У крыс и кроликов, которым в периоде органогенеза перорально вводили бримонидин в дозах, которые в пересчете на концентрацию в плазме превышали МРДГЧ в 107 и 27 раз соответственно, признаков тератогенного действия или эмбриотоксичности отмечено не было.

В исследованиях на животных бримонидин проникал через плаценту и в ограниченных количествах попадал в кровоток эмбриона.

Не рекомендуется применять препарат Симбринза® во время беременности и у женщин репродуктивного возраста, не использующих надежных мер контрацепции.

Во время беременности препарат Симбринза® следует применять лишь в том случае, если ожидаемая польза для матери перевешивает потенциальный риск для плода.

Грудное вскармливание

Данные по влиянию бринзоламида или бримонидина тартрата на выработку молока у женщин, кормящих грудью, или на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, отсутствуют.

Неизвестно, проникает ли бринзоламид или бримонидин в грудное молоко у женщин после местного внутриглазного применения препарата Симбринза®.

У лактирующих крыс, которые в двух различных исследованиях перорально получали бринзоламид или бримонидин, последние обнаруживались в грудном молоке.

Риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, исключить нельзя. Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении/отказе от терапии препаратом следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы от терапии для женщины.

Фертильность

Исследований влияния местного внутриглазного применения препарата Симбринза® на фертильность человека не проводили. У крыс никакого влияния бринзоламида (в дозах, до 375 раз превышавших МРДГЧ в пересчете на ВТ) и бримонидина (в дозах, до 60 раз превышавших МРДГЧ в пересчете на AUC) на фертильность выявлено не было.

В случае местного внутриглазного применения препарата Симбринза® у людей никакого влияния на мужскую или женскую фертильность не ожидается

Способ применения и дозы

Препарат предназначен для местного (офтальмологического) применения.

Рекомендуемая доза для взрослых – по одной капле в пораженный глаз(-а) до 2 раз в сутки.

Перед применением флакон необходимо хорошо встряхнуть.

После снятия крышки, если кольцо защиты от вскрытия не прилегает к горловине, его необходимо удалить перед использованием препарата.

После применения препарата для уменьшения риска развития системных побочных реакций рекомендуется закрытие век и легкое надавливание пальцем на область проекции слезных мешков у внутреннего угла глаза в течение 2 минут после инстилляции препарата - это снижает системную абсорбцию препарата и способствует усилению местного действия. (см. раздел «Особые указания»).

Не следует прикасаться кончиком пипетки флакона к векам и другим поверхностям, чтобы избежать контаминации раствора. Также следует избегать контакта кончика флакона-капельницы с глазами, так как такой контакт может травмировать глаз. Плотно закрывайте флакон после применения. Храните флакон плотно закрытым, когда препарат не применяется.

В случае перехода с другого антиглаукомного офтальмологического препарата на препарат Симбринза® следует сначала прекратить применение другого препарата и лишь на следующий день начать применять препарат Симбринза®.

Препарат Симбринза® может применяться одновременно с другими офтальмологическими лекарственными препаратами для местного применения с целью снижения внутриглазного давления. Если применяется более чем один офтальмологический лекарственный препарат для местного применения, между применением препаратов следует соблюдать интервал не менее 5 минут.

В случае пропуска дозы лечение следует продолжить со следующей дозы согласно расписанию. Доза не должна превышать 1 каплю в пораженный(ые) глаз(а) 2 раза в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов старше 65 лет коррекция дозы не требуется.

Применение у пациентов с нарушением функции печени и/или почек

Применение препарата Симбринза® у пациентов с нарушением функции печени не изучалось, поэтому рекомендуется с осторожностью применять препарат у таких пациентов (см. раздел «С осторожностью»).

Применение препарата Симбринза® не изучалось у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) и пациентов с гиперхлоремическим ацидозом. Поскольку бринзоламид в составе препарата Симбринза® и его метаболиты выводятся из организма преимущественно почками, препарат Симбринза® противопоказан таким пациентам (см. раздел «Противопоказания»).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Симбринза® у детей и подростков от 2 до 18 лет не изучались, поэтому применение препарата у данной категории пациентов не рекомендовано (см. раздел «Противопоказания »). Препарат Симбринза® противопоказан у новорожденных и детей в возрасте младше 2 лет по причинам, связанным с безопасностью (см. раздел «Противопоказания»).

Побочное действие

В клинических исследованиях с применением препарата Симбринза® 2 раза в сутки наиболее распространенными нежелательными реакциями были гиперемия глаз и реакции аллергического типа со стороны глаз, встречающиеся примерно у 6-7% пациентов, и дисгевзия (горький или необычный вкус во рту после закапывания), наблюдающаяся примерно у 3% пациентов.

Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы во время клинических исследований с применением препарата Симбринза® 2 раза в сутки, а также во время клинических исследований и пострегистрационного наблюдения при применении отдельных компонентов, бринзоламида и бримонидина.

Нежелательные лекарственные реакции, отмечавшиеся в клинических исследованиях, представлены по системно-органным классам словаря MedDRA.

Нежелательные реакции классифицированы в соответствии со следующей классификацией (CIOMS III): очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных (пострегистрационные обращения и литературные источники)).

Внутри каждой группы по частоте возникновения нежелательные реакции представлены в порядке убывания их важности.

Инфекционные и паразитарные заболевания:

нечасто – назофарингит[2], фарингит[2], синусит[2];

частота неизвестна – ринит[2].

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто – уменьшение количества эритроцитов[2], повышение уровня хлоридов в крови[2].

Нарушения со стороны иммунной системы:

нечасто – гиперчувствительность[3].

Нарушения психики:

нечасто – апатия[2], депрессия[2,3], сниженное настроение[2], бессонница[1], снижение либидо[2], ночные кошмары[2], нервозность[2].

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – сомнолентность[1], головокружение[3], дисгевзия[1];

нечасто – головная боль[1], нарушение двигательной функции[2], амнезия[2], нарушение памяти[2], парестезия[2];

очень редко – синкопе[3];

частота неизвестна – тремор[2], гипестезия[2], агевзия[2].

Нарушения со стороны органа зрения:

часто – аллергическая реакция глаза[1], кератит[1], боль в глазу[1], дискомфорт в глазах[1], помутнение поля зрения[1], аномальное зрение[3], гиперемия глаз[1], побледнение конъюнктивы[3];

нечасто – эрозия роговицы[1], отек роговицы[2], блефарит[1], отложения в роговице (роговичные преципитаты)[1], нарушения со стороны конъюнктивы (сосочки)[1], фотофобия[1], фотопсия[2], отечность глаз[2], отек век[1], отек конъюнктивы[1], сухой глаз[1], глазные выделения[1], уменьшение остроты зрения[2], гиперсекреторное слезоотделение[1], птеригий[2], эритема век[1], мейбомиит[2], диплопия[2], блики[2], гипестезия глаза[2], пигментация склеры[2], субконъюнктивальная киста[2], неестественные ощущения в глазу[1], астенопия[1];

очень редко – увеит[3], миоз[3];

частота неизвестна – зрительные нарушения[2], мадароз[2].

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

нечасто – вертиго[1], тиннитус[2].

Нарушения со стороны сердца:

нечасто – кардиореспираторный дистресс[2], стенокардия[2], аритмия[3], сердцебиение[2,3], нерегулярное сердцебиение[2], брадикардия[2,3], тахикардия[3].

Нарушения со стороны сосудов:

нечасто – гипотензия[1];

очень редко – гипертензия[3].

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

нечасто – одышка[2], бронхиальная гиперреактивность[2], фаринголарингеальная боль[2], сухость в горле[1], кашель[2], эпистаксис[2], заложенность верхних дыхательных путей[2], заложенность носа[1], ринорея[2], раздражение глотки[2], сухость в носу[1], стекание слизи из носоглотки[1], чихание[2];

частота неизвестна – астма[2].

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто – сухость во рту[1];

нечасто – диспепсия[1], эзофагит[2], абдоминальный дискомфорт[1], диарея[2], рвота[2], тошнота[2], частая дефекация[2], флатуленция[2], гипестезия полости рта[2], парестезия полости рта[1].

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

частота неизвестна – отклонение от нормы результата функциональной печеночной пробы[2].

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто – дерматит контактный[1], крапивница[2], сыпь[2], макулопапулезная сыпь[2], зуд генерализованный [2], алопеция[2], тургор кожи[2];

частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), отек лица[3], дерматит[2,3], эритема[2,3].

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

нечасто – боль со стороны спины[2], мышечные спазмы[2], миалгия[2];

частота неизвестна – артралгия[2], боль в конечности[2].

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто – почечная боль[2];

частота неизвестна – поллакиурия[2].

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

нечасто – эректильная дисфункция[2].

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

нечасто – боль[2], чувство дискомфорта в груди[2], плохое самочувствие[2], ощущение тревоги[2], раздражительность[2], остатки лекарственного препарата[1];

частота неизвестна – боль в грудной клетке[2], отек периферический[2,3].

Примечание

[1] нежелательные реакции, наблюдаемые при применении препарата Симбринза®.

[2] дополнительные нежелательные реакции, наблюдаемые при монотерапии бринзоламидом.

[3] дополнительные нежелательные реакции, наблюдаемые при монотерапии бримонидином.

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.

Описание отдельных нежелательных реакций

Дисгевзия была наиболее частой системной нежелательной реакцией, связанной с применением препарата Симбринза® (3,4 %). Вероятно, это связано с попаданием глазных капель в носоглотку через носослезный канал и в основном связано с наличием бринзоламида в составе препарата Симбринза®. Окклюзия носослезного канала или легкое закрытие век после закапывания может уменьшить частоту возникновения этого эффекта (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Препарат Симбринза® содержит бринзоламид, сульфаниламидный ингибитор карбоангидразы, который проникает в системный кровоток. Эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы, системы крови, почек и метаболизма главным образом связаны с системным действием ингибиторов карбоангидразы. При местном применении ингибиторов карбоангидразы могут развиться те же нежелательные реакции, что и при пероральном применении.

Нежелательные реакции, связанные с содержанием бримонидина в составе препарата Симбринза®, включают развитие аллергических реакций со стороны глаз, повышенную утомляемость и/или сонливость, а также сухость во рту. Применение бримонидина ассоциируется с минимальным снижением артериального давления. У некоторых пациентов, которые получали препарат Симбринза®, наблюдалось снижение артериального давления, подобное наблюдаемому при применении бримонидина в монотерапии.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

В случае передозировки препарата Симбринза® следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Необходимо контролировать проходимость дыхательных путей пациента.

В связи с наличием бринзоламида в составе препарата Симбринза®, могут возникнуть электролитный дисбаланс, ацидоз, а также нарушения со стороны нервной системы. Следует контролировать содержание электролитов в сыворотке крови (в частности, калия) и pH крови.

Имеется весьма ограниченная информация в отношении случайного проглатывания бримонидина в составе препарата Симбринза® у взрослых пациентов. До настоящего времени единственной зарегистрированной нежелательной реакцией является снижение артериального давления. Сообщалось, что эпизод гипотензии сопровождался рикошетным повышением артериального давления.

Имеются сообщения о том, что передозировка другими пероральными альфа-2-агонистами вызывает такие симптомы, как снижение артериального давления, астения, рвота, летаргия, седация, брадикардия, аритмии, миоз, апноэ, гипотония, гипотермия, угнетение дыхания и судороги.

Дети

Имеются сообщения о возникновении у детей серьезных нежелательных реакций после случайного проглатывания бримонидина в составе препарата Симбринза®. У пациентов возникали симптомы угнетения ЦНС: временное развитие коматозного состояния или сниженный уровень сознания, летаргия, сонливость, гипотония, брадикардия, гипотермия, бледность, угнетение дыхания и апноэ, которые требовали госпитализации в отделение интенсивной терапии и интубации по показаниям. Согласно сообщениям, все явления были обратимы как правило в течение 6-24 часов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Специальные исследования лекарственных взаимодействий с препаратом Симбринза® не проводились.

Исходя из лекарственных взаимодействий, возможных для каждого из компонентов, для препарата Симбринза® ожидаются следующие взаимодействия.:

Препарат Симбринза® противопоказан пациентам, получающим ингибиторы моноаминооксидазы и антидепрессанты, оказывающие влияние на норадренергическую передачу (например, трициклические антидепрессанты и миансерин), (см. раздел

«Противопоказания»). Трициклические антидепрессанты могут ослаблять способность препарата Симбринза® снижать ВГД.

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении с веществами, угнетающими ЦНС (алкоголем, барбитуратами, опиатами, седативными препаратами или анестетиками) вследствие возможности развития аддитивного или потенцирующего эффекта.

Данные о концентрации циркулирующих катехоламинов после применения препарата Симбринза® отсутствуют. Однако, рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов, получающих препараты, которые могут оказывать влияние на метаболизм и захват циркулирующих аминов (например, хлорпромазин, метилфенидат, резерпин, ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина).

Препараты класса агонистов альфа-адренорецепторов (например, бримонидина тартрат) могут уменьшать частоту пульса и снижать артериальное давление. После применения препарата Симбринза® у некоторых пациентов наблюдалось небольшое снижение артериального давления.

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Симбринза® с антигипертензивными препаратами и(или) сердечными гликозидами.

Рекомендуется соблюдать осторожность при начале одновременного лечения (или изменении дозы) препаратами с системным действием (независимо от лекарственной формы), которые могут взаимодействовать с агонистами альфа-адренорецепторов или препятствовать проявлению их активности, то есть агонистами или антагонистами адренергических рецепторов (например, изопреналином, празозином).

Бринзоламид является ингибитором карбоангидразы, который, несмотря на применение местно, проникает в системный кровоток. Сообщалось о нарушении кислотно-щелочного баланса при применении пероральных ингибиторов карбоангидразы. У пациентов, получающих препарат Симбринза®, следует учитывать возможные взаимодействия.

Существует вероятность усиления известных системных эффектов ингибиторов карбоангидразы у пациентов, получающих пероральный ингибитор карбоангидразы и бринзоламид для местного применения. Одновременное применение препарата Симбринза® и пероральных ингибиторов карбоангидразы не рекомендуется.

Изоферменты цитохрома P-450, ответственные за метаболизм бринзоламида, включают CYP3A4 (основной), CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Ожидается, что ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и тролеандомицин, будут ингибировать метаболизм бринзоламида с участием CYP3A4. Рекомендуется

соблюдать осторожность при одновременном применении ингибиторов CYP3A4. Однако накопление бринзоламида маловероятно, так как основным путем выведения являются почки. Бринзоламид не является ингибитором изоферментов цитохрома P-450.

Особые указания

Лекарственный препарат не следует вводить инъекционно. Пациентов следует инструктировать, чтобы они не принимали препарат Симбринза® внутрь.

Влияние на орган зрения

Применение препарата Симбринза® не изучалось у пациентов с закрытоугольной глаукомой и его применение у таких пациентов не рекомендуется.

Возможное влияние бринзоламида на функцию эндотелия роговицы у пациентов с нарушениями со стороны роговицы не изучалось (особенно у пациентов с малым количеством эндотелиальных клеток). Также не изучалось применение препарата у пациентов, которые носят контактные линзы, в связи с чем рекомендуется тщательное наблюдение за такими пациентами при применении бринзоламида, поскольку ингибиторы карбоангидразы могут повлиять на гидратацию роговицы, а ношение контактных линз может увеличить риск поражения роговицы, подробные инструкции по ношению контактных линз см. ниже в подразделе «Бензалкония хлорид». Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами с нарушениями со стороны роговицы, включая пациентов с сахарным диабетом или с дистрофией роговицы.

Бримонидина тартрат может вызывать аллергические реакции со стороны глаз. При возникновении аллергических реакций лечение препаратом следует прекратить. Имеются сообщения о возникновении реакций гиперчувствительности замедленного типа со стороны глаза при применении бримонидина тартрата, в некоторых случаях протекающих с повышением ВГД.

Потенциальные эффекты после прекращения лечения препаратом Симбринза® не изучались. В то время как продолжительность эффекта снижения ВГД для препарата Симбринза® не изучалась, эффекта снижения ВГД бринзоламида, как ожидается, хватит на 5-7 дней. Снижение ВГД при применении бримонидина может продолжаться дольше.

Системные 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.

Перед назначением препарата следует проинформировать пациента о соответствующих признаках и симптомах, необходимости отслеживания их появления. Системная абсорбция может быть минимизирована окклюзией носослезного канала.

Нарушения со стороны сердца

После применения препарата Симбринза® у некоторых пациентов наблюдалось незначительное снижение артериального давления. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении антигипертензивных препаратов и (или) сердечных гликозидов, а также у пациентов с тяжелыми или нестабильными и неконтролируемыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Хотя в клинических исследованиях препарат Симбринза® в минимальной степени влиял на артериальное давление, его следует с осторожностью применять у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, поскольку в нем содержится бримонидина тартрат.

Так как в препарате Симбринза® содержится бримонидина тартрат, его следует применять с осторожностью у пациентов с депрессией, недостаточностью мозгового кровообращения или коронарной недостаточностью, синдромом Рейно, ортостатической гипотензией или облитерирующим тромбангиитом.

Нарушения кислотно-щелочного баланса

При применении пероральных ингибиторов карбоангидразы сообщалось о нарушениях кислотно-щелочного баланса. Препарат Симбринза® содержит бринзоламид, ингибитор карбоангидразы, который, несмотря на местное применение, проникает в системный кровоток. При местном применении препарата Симбринза® могут возникать те же нежелательные реакции, что и при применении пероральных ингибиторов карбоангидразы (т.е. нарушения кислотно-щелочного баланса) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с риском нарушения функции почек из-за возможного риска развития метаболического ацидоза. Препарат Симбринза® противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек (см. раздел «Противопоказания»).

Нарушение функции печени

Применение препарата Симбринза® не изучалось у пациентов с нарушением функции печени; следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Способность к концентрации внимания

Пероральные ингибиторы карбоангидразы могут нарушать способность выполнять задачи, требующие концентрации внимания и/или физической координации у пожилых пациентов. Препарат Симбринза® проникает в системный кровоток, поэтому эти явления могут наблюдаться при местном применении препарата (см. раздел «Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами»).

Бензалкония хлорид

Препарат Симбринза® содержит бензалкония хлорид, который может вызвать раздражение глаз и изменить цвет мягких контактных линз. Избегайте попадания препарата на мягкие контактные линзы. Пациентов следует проинструктировать снимать контактные линзы перед закапыванием препарата Симбринза® и подождать как минимум 15 минут перед их повторным надеванием.

Сообщалось, что бензалкония хлорид вызывает раздражение глаз и симптомы сухости глаз, а также может повлиять на слезную пленку и поверхность роговицы. Его следует использовать с осторожностью у пациентов с синдромом сухого глаза и у пациентов, у которых может быть повреждена роговица. Бензалкония хлорид может вызывать развитие токсической язвенной/точечной кератопатии при длительном применении препарата пациентами с сопутствующими заболеваниями роговицы. При продолжительном применении требуется тщательный мониторинг.

Применение у детей

Безопасность и эффективность применения препарата Симбринза® у детей и подростков от 2 до 18 лет не установлены. В случаях, когда бримонидин в виде глазных капель применяли как часть лечения врожденной глаукомы у новорожденных и младенцев, были зарегистрированы симптомы передозировки бримонидином (такие как потеря сознания, снижение артериального давления, гипотония, брадикардия, гипотермия, цианоз и апноэ). Препарат Симбринза® противопоказан детям в возрасте младше 2 лет (см. раздел «Противопоказания»).

Лечение детей в возрасте от 2 лет и старше (особенно у лиц в возрасте 2-7 лет и/или массой тела менее 20 кг) не рекомендуется вследствие возможного возникновения побочных эффектов со стороны центральной нервной системы (см. раздел «Передозировка»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Симбринза® оказывает умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

Препарат Симбринза® может вызывать головокружение, утомляемость и (или) сонливость, что может оказывать отрицательное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

Возможна временная нечеткость зрения или другие расстройства зрения, что может повлиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Если при применении препарата возникает нечеткость зрения, пациенту необходимо подождать до восстановления зрения, прежде чем приступать к управлению транспортными средствами или работе с механизмами.

Пероральные ингибиторы карбоангидразы могут нарушать способность выполнять задачи, требующие концентрации внимания и/или физической координации у пожилых пациентов (см. раздел «Особые указания»).

Форма выпуска

Капли глазные, 2 мг/мл + 10 мг/мл.

По 5 мл во флакон-капельницу из полиэтилена низкой плотности с дозирующим наконечником из полиэтилена низкой плотности и полипропиленовой крышкой. По 1 или 3 флакона вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку. Допускается наличие контроля первого вскрытия на картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 30°C в оригинальной упаковке (флакон в пачке).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Использовать в течение 28 дней после вскрытия флакона.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

«Новартис Фарма АГ»; Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG; Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

Производитель

«с.а. Алкон-Куврер н.в.»; Рейксвег 14, B-2870 Пуурс, Бельгия /s.a. Alcon-Couvreur n.v.; Rijksweg 14, B-2870 Puurs, Belgium

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России:

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

www.novartis.ru