**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**

**БРИНАРГА**

**Торговое название препарата**: Бринарга

**Действующее вещество (МНН):** бринзоламид + тимолол

**Лекарственная форма**:капли глазные

**Состав**

В 1 мл содержится:

*активные вещества:* Бринзоламид 10 мг,

Тимолола малеат 6,83 мг, эквивалентно тимололу 5 мг.

*вспомогательные вещества:*бензалкония хлорид 0,1 мг; динатрия эдетат 0,1 мг; натрия хлорид 1,0 мг; тилоксапол 0,25 мг; маннитол 33 мг; карбомер 974Р 4,2 мг; натрия гидроксид и/или хлористоводородная кислота до рН 7,3; вода для инъекций до 1,0 мл.

**Описание:** суспензия белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:**Противоглаукомное средство комбинированное (карбоангидразы ингибитор + бета-адреноблокатор)

**Код АТХ:** S01ED51

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

*Механизм действия*

Препарат Бринарга содержит два активных вещества: бринзоламид и тимолола малеат, которые снижают повышенное внутриглазное давление (ВГД), в первую очередь, за счет снижения секреции внутриглазной жидкости, однако различными путями. Комбинированное действие бринзоламида и тимолола превышает действие каждого вещества в отдельности для снижения ВГД.

Бринзоламид является ингибитором карбоангидразы ΙΙ. 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. Ряд исследований показали, что при местном применении тимолол снижает образование внутриглазной жидкости и незначительно усиливает её отток.

***Фармакокинетика***

*Абсорбция*

При местном применении бринзоламид и тимолол проникают в системный кровоток.

Максимальная концентрация (Cmax) в эритроцитах около 18,4 µМ.

В равновесном состоянии, после применения бринзоламида и тимолола средняя Cmax  тимолола в плазме и площадь под кривой концентрация-время за 12 часов (AUC0-12ч) тимолола составляла 0,824 ± 0,453 нг/мл и 4,71 ± 4,29нг\*ч/мл, соответственно, а средняя Сmах тимолола была достигнута при 0,79 ± 0,45 ч.

*Распределение*

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

*Метаболизм*

Метаболизм бринзоламида происходит путем N-деалкилирования, О-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 азота морфолина и аналогичной боковой цепи с карбонильной группой, соединенной с азотом. Метаболизм тимолола осуществляется главным образом CYP2D6.

*Выведение*

Бринзоламид выводится в основном с мочой и калом 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 с мочой в неизменном виде, остальная часть — в виде метаболитов. Т1/2 тимолола составляет 4,8 ч после местного сочетанного применения бринзоламида и тимолола.

**Показания к применению**

Снижение повышенного внутригразного давления при открытоугольной глаукоме и внутриглазной гипертензии у пациентов, у которых монотерапия оказалась недостаточной для снижения внутриглазного давления.

**Способ применения и дозы**

Местно. Флакон перед использованием встряхивать.

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

После применения препарата для уменьшения риска развития системных побочных реакций рекомендуется легкое надавливание пальцем на область проекции слезных мешков у внутреннего угла глаза в течение 1-2 минут после инстилляции препарата — это снижает системную абсорбцию препарата.

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.

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

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

Флакон необходимо закрывать после каждого использования.

**Побочные действия**

Обзор профиля безопасности

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

Ниже представлены нежелательные реакции, отмеченные во время клинических исследований препарата Бринарга 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.

|  |  |
| --- | --- |
| Инфекционные и паразитарные заболевания | *Частота неизвестна*: назофарингит3, фарингит3,синусит3, ринит3 |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | *Частота неизвестна:* уменьшение количества эритроцитов3, повышение содержания хлоридов в крови3 |
| Нарушения со стороны иммунной системы | *Частота неизвестна:* анафилаксия2, системная красная волчанка2, системные аллергические реакции, в том числе ангионевротический отек2, местная и генерализованная сыпь2, гиперчувствительность1, крапивница2, зуд2. |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания | *Частота неизвестна*: гипогликемия2, снижение аппетита3 |
| Нарушения психики | *Нечасто:* бессонница1  *Частота неизвестна*: депрессия1, потеря памяти2, апатия3, депрессивное настроение3, снижение либидо3, ночные кошмары2,3,нервозность3. |
| Нарушения со стороны нервной системы | *Часто*: дисгевзия1  *Частота неизвестна*: церебральная ишемия2, цереброваскулярное нарушение2, обморок2, усиление признаков и симптомов миастении gravis2, сонливость3, моторные дисфункции3, амнезия3, ухудшение памяти3, парестезии2,3, тремор3, гипестезия3, агевзия3, головокружение1,2, головная боль1 |
| Нарушения со стороны органа зрения | *Часто:* затуманивание зрения1, боль в глазу1, раздражение глаз1  *Нечасто:* эрозия роговицы1, точечный кератит1, выпот в переднюю камеру глаза1, фотофобия1, синдром "сухого глаза"1, выделения из глаза1, зуд в глазу1,3, ощущение инородного тела в глазах1, гиперемия глаз1, гиперемия склеры1, повышенное слезотечение1, гиперемия конъюнктивы1, эритема век1  *Частота неизвестна*: увеличение эскавации диска зрительного нерва3, отслойка сосудистой оболочки после фильтрующей операции2, кератит2,3, кератопатия3, дефект эпителия роговицы3, нарушение эпителия роговицы3, повышение ВГД3, отложения в глазу3, окрашивание роговицы3, отек роговицы3, снижение чувствительности роговицы2, конъюнктивит3, воспаление мейбомиевых желез3, диплопия2,3, снижение контрастности зрения3, фотопсия3, снижение остроты зрения2,3, нарушение зрения1, птеригиум3, ощущение дискомфорта в глазу3, "сухой" кератоконъюнктивит3, гипестезия глаза3, пигментация склеры3, субконъюнктивальная киста3, расстройство зрения3, припухлость глаз3, аллергические реакции глаза3, мадароз3, нарушения век3, отек век1, птоз2, блефарит3, астенопия3, образование корок на краях век3 , повышенное слезотечение3 |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения | *Частота неизвестна*: вертиго3, звон в ушах3 |
| Нарушения со стороны сердца | *Частота неизвестна*: остановка сердца2, сердечная недостаточность2, хроническая сердечная недостаточность2, АВ-блок2, кардио-респираторный дистресс-синдром3, стенокардия3, брадикардия2,3, нерегулярная частота сердечных сокращений3, аритмия2,3, ощущение сердцебиения2,3, тахикардия3, увеличение частоты сердечных сокращений3, боль в груди2, отёк2 |
| Нарушения со стороны сосудов | *Нечасто*: снижение артериального давления1  *Частота неизвестна*: гипотензия2, гипертензия3, повышение артериального давления1, феномен Рейно2, холодные кисти и стопы2 |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | *Нечасто*: кашель1  *Частота неизвестна:* бронхоспазм2 (преимущественно у пациентов с бронхоспастической болезнью в анамнезе), одышка1, астма3, носовое кровотечение1, гиперреактивность бронхов3, раздражение гортани3, заложенность носа3, заложенность верхних дыхательных путей3, синдром постназального затека3, чихание3, ощущение сухости носа3, фаринголарингитная боль3, ринорея3 |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) | *Частота неизвестна*: рвота 2,3, боль в верхней части брюшной полости1,3, боль в животе2, диарея1,3, сухость во рту1, тошнота1,3, эзофагит3, диспепсия2,3, ощущение дискомфорта в брюшной полости3, ощущение дискомфорта в желудке3, усиление перистальтики3, желудочно-кишечное расстройство3, гипестезия и парестезия полости рта3, метеоризм3 |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | *Частота неизвестна*: нарушение показателей функции печени3 |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | *Частота неизвестна*: крапивница3, макуло-папулезная сыпь2,3, генерализованный зуд3, уплотнение кожи3, дерматит3, алопеция1, псориазоформная сыпь или обострение псориаза2, сыпь1, эритема1,3 |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | *Частота неизвестна:* миалгия1, мышечные спазмы3, артралгия3, боль в спине3, боль в конечностях3 |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | *Частота неизвестна:* боль в области почек3, поллакиурия3 |
| Нарушения со стороны половых органов и молочной железы | *Частота неизвестна:* эректильная дисфункция3, сексуальная дисфункция2, снижение либидо2 |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | *Частота неизвестна:* боль в груди1, боль3, утомляемость1,2, астения2,3, недомогание3, ощущение дискомфорта в груди3, аномальные ощущения3, ощущение тревожности3, раздражительность3, периферический отёк3, остатки лекарственного препарата3 |
| Лабораторные и инструментальные  данные | *Частота неизвестна*: увеличение содержания калия в крови1, увеличение содержания лактатдегидрогеназы в крови1 |

1 Побочные реакции, наблюдаемые при применении комбинации бринзоламид + тимолол.

2 Побочные реакции, наблюдаемые при монотерапии тимололом.

3 Побочные реакции, наблюдаемые при монотерапии бринзоламидом.

**Противопоказания**

Индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата, сульфонамидам или другим β-адреноблокаторам.

Реактивные заболевания дыхательных путей, в т.ч. бронхиальная астма (БА), БА в анамнезе, хронические обструктивные заболевания легких тяжелого течения. Синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная (АВ) блокада II-III степени, выраженная сердечная недостаточность или кардиогенный шок.

Аллергический ринит тяжелого течения.

Гиперхлоремический ацидоз. Тяжелая почечная недостаточность.

Беременность, период кормления грудью, детский возраст до 18 лет.

**Применение в период беременности и грудного вскармливания**

Препарат Бринарга противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

**Описание отдельных нежелательных реакций**

Дисгевзия (горький или необычный вкус во рту после инстилляции) — часто сообщаемая системная нежелательная реакция, связанная с применением препарата Бринарга во время клинических испытаний. Вероятно, это связано с бринзоламидом и вызвано проникновением капель глазных в носоглотку через слезный канал. Окклюзия слезных каналов или осторожное закрывание век после инстилляции может помочь уменьшить этот эффект (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Препарат Бринарга содержит бринзоламид, который является ингибитором карбоангидразы и обладает системной абсорбцией. Эффекты, возникающие со стороны ЖКТ, 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 пероральным формам 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 капли глазные. Дополнительные нежелательные реакции, связанные с использованием индивидуальных активных компонентов, которые могут потенциально быть при применении препарата Бринарга, описаны выше. Частота системных нежелательных реакций при местном применении ниже, чем при системном введении. Информацию о снижении системной абсорбции см. в разделе «Способ применения и дозы».

**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*

Симптоматическая и поддерживающая терапия. Необходимо следить за уровнем электролитов в сыворотке крови (в частности, за содержанием калия) и pH крови. Исследования показали, что гемодиализ тимолола неэффективен.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Препарат Бринарга 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 Бринарга.

Не рекомендуется одновременное применение с пероральными ингибиторами карбоангидразы, так как существует вероятность усиления системных побочных реакций. За метаболизм бринзоламида отвечают изоферменты цитохрома P-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.

β-адреноблокаторы могут уменьшать отклик на адреналин при лечении анафилактических реакций. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с атопией или с анафилаксией в анамнезе (см. раздел «Особые указания»).

В некоторых случаях, в результате одновременного применения β-адреноблокаторов для местного применения и адреналина (эпинефрина), может развиваться мидриаз.

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 бета-адреноблокаторов местного действия не рекомендуется.

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

**Особые указания**

Системные эффекты

Бринзоламид и тимолол могут подвергаться системной абсорбции. 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 Бринарга вследствие системной абсорбции. В случае появления серьёзных 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-блокаторами 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 реакции со стороны дыхательной системы, включая смерть от бронхоспазма у пациентов с БА 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

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 фильтрующих операций.

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 Бринарга 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. Существует вероятность усиления системных эффектов, возникающих вследствие ингибирования карбоангидразы у пациентов, принимающих пероральные ингибиторы карбоангидразы и препарат Бринарга. Одновременное назначение препарата Бринарга 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. 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, пациентами с сахарным диабетом или дистрофией роговицы.

Бензалкония хлорид

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

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

Препарат Бринарга содержит бензалкония хлорид, который может вызывать точечную кератопатию и (или) токсическую язвенную кератопатию. При длительном применении препарата следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов.

Нарушение функции печени

Следует применять препарат Бринарга с осторожностью у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Препарат Бринарга 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.

**Форма выпуска**

Капли глазные, 1%+0,5%.

По 5 мл препарата в непрозрачном пластиковом флаконе, укупоренном пробкой-капельницей и завинчивающимся колпачком белого цвета с контролем первого вскрытия.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

**Условия хранения**

При температуре от 4 до 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

4 недели после вскрытия.

Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускается по рецепту.

**Производитель**

Сентисс Фарма Пвт. Лтд**.**

Виллидж Кхера Нихла,

Техсил Налагарх, р-н Солан,

Химачал Прадеш, 174101, Индия.

**Владелец регистрационного удостоверения**

Сентисс Фарма Пвт. Лтд.

212, Аширвад Коммершиал Комплекс,

Д-1, Грин Парк, Нью Дели, 110016, Индия

**Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан**

ООО «Sonata Holding»

Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Чоштепа 38-40.

Тел.: +99890 901 77 95