

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Торговое название Фавуленз

Международное непатентованное название

Тимолол в комбинации (с бринзоламидом) / Timolol, combinations

Форма выпуска глазные капли

Описание: суспензия от белого до почти белого цвета.

Состав:

1 мл суспензии содержит

Активное вещество: бринзоламид 10 мг, тимолол 5 мг (в виде тимолола малеата).

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, маннит, карбомер 974Р, динатрия эдетат, тилоксапол, натрия хлорид, натрия гидроксид, хлористоводородная кислота, вода очищенная.

Код препарата по АТХ

S01ED51

Фармакотерапевтическая группа

Средства, применяемые в офтальмологии. Средства для лечения глаукомы и миотики.

Фармакологические свойства.

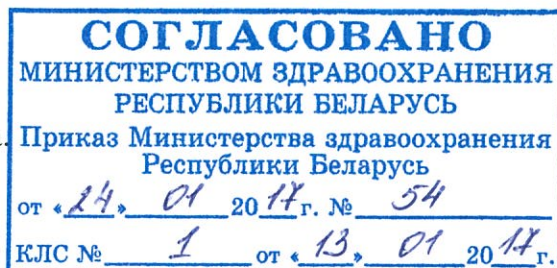
Фармакодинамика

Фавуленз содержит два активных вещества – бринзоламид и тимолола малеат. Данные компоненты снижают повышенное внутриглазное давление, прежде всего за счет снижения секреции внутриглазной жидкости, но за счет разных механизмов действия. Комбинированное действие бринзоламида и тимолола приводит к более эффективному снижению внутриглазного давления, чем при их использовании по отдельности.

Бринзоламид – антиглаукомное средство сульфаниламидной структуры, ингибитор карбоангидразы II для местного применения.

Карбоангидраза – это фермент, который присутствует во многих тканях организма, включая ткани глаза. Карбоангидраза является катализатором обратимой реакции, включающей в себя гидратацию диоксида углерода и дегидратацию угольной кислоты. Ингибирование карбоангидразы цилиарного тела глаза приводит к снижению секреции внутриглазной жидкости (преимущественно за счет уменьшения образования ионов бикарбоната с последующим снижением транспорта ионов натрия и жидкости). В результате происходит снижение внутриглазного давления, что уменьшает риск повреждения зрительного нерва и выпадения полей зрения.

Тимолол – неселективный блокатор β -адренорецепторов, не обладает внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активностью, не является прямым миокардиальным депрессантом. Тимолол снижает внутриглазное давление за счет уменьшения образования внутриглазной жидкости и незначительного усиления ее оттока.



Фармакокинетика

Абсорбция

При местном применении бринзоламид и тимолол попадают в системный кровоток.

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

В равновесном состоянии средняя C_{max} тимолола в плазме и $AUC_{0-12ч}$ составляли $0,824 \pm 0,453$ нг/мл и $4,71 \pm 4,29$ нг·ч/мл, соответственно, а средняя C_{max} тимолола достигалась через $0,79 \pm 0,45$ часа.

Распределение

Бринзоламид накапливается в эритроцитах за счет избирательного связывания с карбоангидразой II и, в меньшей степени, с карбоангидразой I. Его активный метаболит N-дезэтилбринзоламид связывается преимущественно с карбоангидразой I и также накапливается в эритроцитах. В плазме крови концентрация бринзоламида и N-дезэтилбринзоламида низкая, связывание с белками плазмы составляет около 60%.

В стационарном состоянии тимолол обнаруживается в плазме человека в течение 12 часов после закапывания препарата. Тимолол незначительно связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм

Метаболизм бринзоламида происходит путем N-деалкилирования, O-деалкилирования и окисления N-пропиловой боковой цепи. Основным метаболитом бринзоламида – N-дезэтилбринзоламид. В метаболизме бринзоламида участвует главным образом CYP3A4, а также другие изоферменты (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9).

Метаболизм тимолола происходит двумя путями: с образованием этаноламиновой боковой цепи на триадиазольном кольце и с формированием этанольной боковой цепи у азота морфолина и аналогичной боковой цепи с карбонильной группой, соединенной с азотом. Метаболизм тимолола осуществляется преимущественно CYP2D6.

Выведение

Бринзоламид выводится преимущественно с мочой в неизменном виде (около 60%). Примерно 20% выводится с мочой в виде метаболитов (N-дезэтилбринзоламид и небольшие количества (< 1%) N-дезметоксипропил- и O-дезметил-метаболитов).

Тимолол и его метаболиты выводятся преимущественно почками. Около 20 % тимолола выводится в неизменном виде, остальная часть – в виде метаболитов. Период полувыведения тимолола из плазмы составляет 4,8 часа.

Показания к применению

Снижение повышенного внутриглазного давления при внутриглазной гипертензии, открытоугольной глаукоме у взрослых пациентов, у которых монотерапия обеспечивает недостаточное снижение внутриглазного давления.

Способ применения и дозы

Для местного применения.

Перед применением флакон необходимо хорошо встряхнуть!

Применение у взрослых и пожилых пациентов

Закапывают одну каплю препарата **Фавуленз** в конъюнктивальный мешок пораженного глаза (глаз) два раза в сутки.

Во избежание инфицирования глаз и загрязнения глазных капель следует избегать контакта наконечника капельницы с любыми поверхностями.

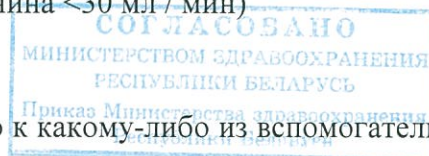
При необходимости применения с другими офтальмологическими лекарственными средствами интервал между инстилляциями должен составлять не менее 5 минут. Глазные мази следует использовать в последнюю очередь. При пропуске дозы терапию следует продолжать с применением следующей дозы в соответствии с графиком.

При носослезной окклюзии или закрытии век в течение 2 минут, системная абсорбция снижается. Это может привести к увеличению местной активности и уменьшению риска

системных побочных эффектов.

Применение у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью

Специальных исследований проведено не было. Коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью или легкой и умеренной почечной недостаточностью не требуется. У больных с тяжелой печеночной недостаточностью лекарственное средство следует использовать с осторожностью. Поскольку бринзоламид и его основной метаболит выводятся преимущественно почками, препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин).



Противопоказания

- гиперчувствительность к активным веществам либо к какому-либо из вспомогательных веществ;
- гиперчувствительность к другим β -блокаторам;
- гиперчувствительность к сульфонидам;
- реактивные заболевания дыхательных путей, включая бронхиальную астму или наличие бронхиальной астмы в анамнезе, а также тяжелые хронические обструктивные заболевания легких;
- синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени без контроля кардиостимулятором, выраженная сердечная недостаточность, кардиогенный шок;
- тяжелый аллергический ринит;
- гиперхлоремический ацидоз;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

Побочное действие

Параметры частоты побочных эффектов определяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Инфекции и инвазии: частота не известна – назофарингит, фарингит, синусит, ринит.

Со стороны крови и лимфатической системы: частота не известна – анемия, гиперхлоремия.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна – анафилаксия, системные аллергические реакции, включая ангионевротический отек, локализованная и генерализованная сыпь, гиперчувствительность, крапивница, зуд.

Со стороны обмена веществ и питания: частота неизвестна – гипогликемия.

Нарушения психики: нечасто – бессонница; частота неизвестна – депрессия, потеря памяти, апатия, подавленное настроение, снижение либидо, ночные кошмары, нервозность.

Со стороны нервной системы: часто – дисгевзия; частота неизвестна – церебральная ишемия, церебро-вазкулярные расстройства, синкопальные явления, ухудшение признаков и симптомов миастении gravis, сонливость, двигательная дисфункция, амнезия, нарушение памяти, парестезии, тремор, гипестезия, агевзия, головокружение, головная боль.

Со стороны органа зрения: часто – затуманенное зрение, боль в глазах, раздражение глаз; нечасто – эрозия роговицы, точечный кератит, фотофобия, сухость глаз, выделения из глаз, зуд в глазах, ощущение инородного тела в глазу, гиперемия глаз, гиперемия склеры, усиление слезотечения, воспаление передней камеры, гиперемия конъюнктивы, эритема век; частота неизвестна – увеличение соотношения диаметра экскавации к диску зрительного нерва, отслойка сетчатки после фильтрационной хирургии, кератит, кератопатия, повреждение эпителия роговицы, нарушения со стороны эпителия роговицы,

повышение внутриглазного давления, преципитат в глазах, окрашивание роговицы, отек роговицы, признаки и симптомы раздражения глаз (например, жжение, покалывание, зуд, слезотечение, покраснение), снижение чувствительности роговицы, конъюнктивит, мейбомиялит, диплопия, блики в глазах, фотопсия, снижение остроты зрения, птеригиум, дискомфорт в глазах, сухой кератоконъюнктивит, гипестезия глаз, пигментация склеры, субконъюнктивальная киста, нарушения зрения, отек глаз, глазная аллергия, мадароз, нарушения со стороны век, отек век, птоз.

Со стороны органа слуха и равновесия: частота неизвестна – вертиго, шум в ушах.

Со стороны сердца: нечасто – остановка сердца, сердечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада, кардио-респираторный дистресс, стенокардия, брадикардия, нарушение сердечного ритма, аритмия, сердцебиение, тахикардия, повышение частоты сердечных сокращений, боль в груди, отек.

Со стороны сосудов: нечасто – снижение артериального давления; частота неизвестна – гипотензия, гипертензия, повышение артериального давления, феномен Рейно, холодные руки и ноги.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – кашель; частота неизвестна – бронхоспазм (преимущественно у пациентов с болезнями бронхов, сопровождавшимися спазмами, в анамнезе), диспноэ, астма, носовое кровотечение, бронхиальная гиперреактивность, раздражение горла, заложенность носа, застойные явления в верхних дыхательных путях, постназальный синдром, чихание, сухость в носу.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: частота неизвестна – тошнота, боли в верхней части живота, боль в животе, диарея, сухость во рту, эзофагит, диспепсия, дискомфорт в животе, дискомфорт в желудке, частое опорожнение кишечника, желудочно-кишечные расстройства, гипестезия слизистой оболочки рта, метеоризм.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – отклонения функциональных проб печени от нормы.

Со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна – крапивница, макуло-папулезная сыпь, генерализованный зуд, стянутость кожи, дерматит, алоpecia, псориазоформная сыпь или обострение псориаза, высыпания на коже, эритема.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частота неизвестна – миалгия, мышечные спазмы, артралгия, боль в спине, боли в конечностях.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – боль в области почек, поллакиурия.

Со стороны половых органов и молочной железы: частота неизвестна – эректильная дисфункция, сексуальные расстройства, снижение либидо.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: частота неизвестна – боль в груди, боль, слабость, астения, недомогание, дискомфорт в груди, плохое самочувствие, ощущение тревоги, раздражительность, периферический отек.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – гиперкалиемия, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови.

Меры предосторожности

Бринзоламид и тимолол абсорбируются системно. Поскольку в препарате содержится тимолол, обладающий β -адреноблокирующей активностью, возможно возникновение побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также других реакций, которые отмечаются при системном приеме β -адреноблокаторов. Из-за присутствия в составе бринзоламида при местном применении могут возникнуть нежелательные побочные реакции, характерные для сульфонамидов.

Пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями (например, ишемическая болезнь сердца, стенокардия Принцметала и сердечная недостаточность) и во время

гипотензивной терапии с применением β -адреноблокаторов необходимо тщательно обследовать и рассмотреть возможность терапии лекарственными средствами с другими действующими веществами. Таких пациентов необходимо наблюдать на предмет наличия признаков ухудшения сердечнососудистых заболеваний и развития побочных реакций.

Из-за негативного влияния на время проведения возбуждения β -адреноблокаторы следует с осторожностью назначать пациентам с блокадой сердца первой степени.

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

β -адреноблокаторы могут маскировать признаки гипертиреоза.

Имеются сообщения о том, что β -адреноблокаторы усиливают мышечную слабость с симптомами миастении (например, диплопией, птозом и общей слабостью).

После применения некоторых офтальмологических β -адреноблокаторов у пациентов с астмой были зарегистрированы дыхательные нарушения, включая смерть из-за бронхоспазма. Следует с осторожностью применять **Фавуленз** у пациентов с ХОБЛ легкой/средней степени и только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

Следует с осторожностью применять β -адреноблокаторы у пациентов с лабильным диабетом или склонных к спонтанной гипогликемии, так как β -адреноблокаторы могут маскировать признаки и симптомы острой гипогликемии.

Препарат следует назначать с осторожностью пациентам с риском развития почечной недостаточности из-за возможного развития метаболического ацидоза. При появлении серьезных побочных реакций или при признаках гиперчувствительности применение препарата **Фавуленз** следует прекратить.

Фавуленз с осторожностью применяют у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

При лечении β -адреноблокаторами у пациентов с атопией или тяжелыми анафилактическими реакциями на различные аллергены в анамнезе возможно увеличение выраженности реакции при повторном введении таких аллергенов и отсутствие эффекта от введения обычной дозы эпинефрина.

Перед операцией необходимо предупредить врача-анестезиолога о применении препарата **Фавуленз**, так как он может блокировать эффект β -агонистов, например, эпинефрина.

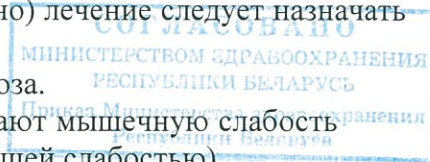
Имеются сообщения о случаях отслойки сосудистой оболочки глаза на фоне применения тимолола, ацетазоламида после фильтрационной хирургии.

У пациентов, уже принимающих системный β -адреноблокатор, при применении тимолола могут усиливаться влияние на внутриглазное давление или известные эффекты системных β -адреноблокаторов. Следует тщательно контролировать реакцию на лечение у таких пациентов. У пациентов, принимающих внутрь ингибитор карбоангидразы одновременно с назначением **Фавуленза**, возможно усиление известных системных эффектов ингибиторов карбоангидразы. Не рекомендуется применение двух местных β -адреноблокаторов или двух местных ингибиторов карбоангидразы.

При лечении пациентов с псевдоэксфолиативной глаукомой или пигментной глаукомой следует соблюдать осторожность и рекомендуется постоянно следить за уровнем внутриглазного давления.

Исследования действия **Фавуленза** при применении у пациентов с закрытоугольной глаукомой не проводились, и его применение у таких пациентов не рекомендуется.

Фавуленз можно назначать пациентам, которые пользуются контактными линзами, при условии тщательного наблюдения за ними, поскольку ингибиторы карбоангидразы могут оказать воздействие на гидратацию роговицы, а использование контактных линз может увеличить риск возникновения нарушений метаболизма в роговице.



Фавуленз содержит бензалкония хлорид, который может вызвать раздражение слизистой оболочки глаза и который обесцвечивает мягкие контактные линзы. Следует не допускать контакта препарата с мягкими контактными линзами. Пациентов следует предупредить о том, что перед применением препарата необходимо снять контактные линзы и надеть не раньше, чем через 15 минут.

Влияние на способность вождению автотранспорта и управлению механизмами

Фавуленз оказывает незначительное влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

Временная затуманенность зрения и другие нарушения зрения могут повлиять на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами, поэтому при возникновении таких явлений пациент должен дождаться восстановления зрения, прежде чем сесть за руль или приступить к работе с каким-либо оборудованием.

Ингибиторы карбоангидразы для перорального применения могут ухудшить способность выполнять задачи, требующие умственной активности и/или физической координации. Такое действие может появиться и при местном применении, так как бринзоламид абсорбируется системно.

Применение при беременности и лактации

Отсутствуют данные о применении комбинации бринзоламида и тимолола у беременных женщин. **Фавуленз** не следует использовать во время беременности, кроме тех случаев, когда это явно необходимо (так как в исследованиях на животных было отмечено токсичное влияние на репродуктивную функцию при системном введении бринзоламида). Если препарат вводят во время беременности, необходимо тщательно контролировать состояние новорожденного в течение первых дней жизни из-за возможных проявлений действия β -адреноблокаторов, например, брадикардии, гипотонии, дыхательной недостаточности и гипогликемии.

Неизвестно, выделяется ли бринзоламид или его метаболиты с грудным молоком при местном назначении в офтальмологии. Тимолол проникает в грудное молоко, но при применении терапевтических доз тимолола в глазных каплях маловероятно, что в грудном молоке будет присутствовать количество препарата, достаточное для проявления клинических симптомов блокады β -адренорецепторов у ребенка.

Тем не менее, нельзя исключить наличие риска для новорожденного. Решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене/воздержании от применения препарата **Фавуленз** должно быть принято с учетом соотношения пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы от терапии для женщины.

Применение в педиатрии

Эффективность и безопасность препарата **Фавуленз** у младенцев, детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет не установлены, поэтому применять **Фавуленз** у пациентов данной возрастной группы не рекомендуется.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не рекомендуется одновременное использование с пероральными ингибиторами карбоангидразы, так как существует вероятность усиления системных побочных реакций.

Салицилаты в высоких дозах увеличивают риск возникновения системных побочных реакций.

Можно ожидать, что ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол, итраконазол, клотримазол, ритонавир и тролеандомицин, будут угнетать метаболизм бринзоламида, связанный с изоферментом CYP3A4. Следует соблюдать осторожность при сопутствующем применении ингибиторов CYP3A4. Однако накопление бринзоламида маловероятно, поскольку он выводится преимущественно через почки.

При совместном применении офтальмологических β -адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов, β -адреноблокаторов системного действия, антиаритмических препаратов (включая амиодарон), гликозидов наперстянки, парасимпатомиметиков или

гуанетидина существует возможность аддитивного эффекта, приводящего к гипотензии и/или выраженной брадикардии.

β -адреноблокаторы могут снижать реакцию на адреналин, который применяется при анафилактическом шоке. Особое внимание следует обращать на пациентов с атопией или анафилактическими реакциями в анамнезе.

При одновременном применении офтальмологических β -адреноблокаторов и эpineфрина возможно развитие мириаза.

Гипертензивная реакция на внезапную отмену клонидина может усилиться на фоне применения β -адреноблокаторов.

Возможно усиление системного эффекта β -адреноблокаторов (снижение частоты сердечных сокращений, депрессия) при одновременном применении ингибиторов СYP2D6 (например, хинидина, флуоксетина, пароксетина) и тимолола.

β -адреноблокаторы могут усиливать гипогликемический эффект противодиабетических препаратов, а также маскировать признаки и симптомы гипогликемии.

Передозировка

В случае приема препарата внутрь возможно появление симптомов передозировки, характерных для β -адреноблокаторов, включая брадикардию, снижение артериального давления, сердечную недостаточность и бронхоспазм. Поскольку препарат содержит бринзоламид, возможны нарушения электролитного баланса, развитие ацидоза и нежелательные явления со стороны нервной системы. Необходимо контролировать уровни электролитов в сыворотке (особенно калия) и рН крови.

При передозировке **Фавуленза** следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Тимолол при гемодиализе полностью не выводится.

Упаковка

По 5 мл препарата в полиэтиленовом флаконе с пробкой-капельницей с навинчивающимся защитным колпачком, снабженным предохранительным кольцом.

Флакон вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

Условия хранения и срок годности

При температуре не выше 25°C. После вскрытия флакона использовать в течение 28 дней.

2 года от даты производства.

Не применять по истечении срока годности.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Информация о производителе

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Реб-Фарма», 223216, Минская область, Червенский район, г.п. Смиловичи, ул. Садовая, 1, Республика Беларусь, тел./факс: (+375)17 240-26-35

e-mail: rebpharma@rebpharma.by., www,rebpharma.by.

