ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АЗОПТ®
(AZOPT®)

Склад:
діюча речовина: бринзоламід;
1 мл суспензії містить 10 мг бринзоламіду;
допоміжні речовини: бензалконію хлорид, маніт (Е 421), карбомер 974Р, тилоксапол, динатрію едетат, натрію хлорид, кислота хлористоводнева концентрована та/або натрію гідроксид (для регулювання pH), вода очищена.

Лікарська форма. Краплі очні.
Основні фізико-хімічні властивості: білого або майже білого кольору однорідна суспензія.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в офтальмології. Протиглаукомні препарати та міотичні засоби. Інгібітори карбоангідрази.
Код АТХ S01E C04.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Карбоангідраза (КА) - це фермент, виявлений у багатьох тканинах організму людини, у тому числі і в тканинах ока. Карбоангідраза каталізує оборотну реакцію гідратації діоксиду вуглецю та дегідратації вугільної кислоти.
Пригнічення карбоангідрази у циліарному тілі ока знижує секрецію внутрішньоочної рідини, головним чином уповільнюючи утворення іонів бікарбонату з подальшим зменшенням транспорту натрію та рідини. У результаті відбувається зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ), який є головним фактором ризику у патогенезі ураження зорового нерва та втрати поля зору внаслідок глаукоми. Бринзоламід - інгібітор карбоангідрази II (КА-II), домінуючого ізоферменту ока, має показники *in vitro* K_{inh} 3,2 нМ та K, 0,13 нМ відносно КА-II.
При застосуванні препарату АЗОПТ® з аналогом простагландинів травопростом у складі комбінованої терапії був виявлений ефект зниження ВОТ. Після застосування травопросту протягом 4 тижнів пацієнти з ВОТ ≥ 19 мм рт. ст. додатково рандомізовано отримували бринзоламід або тимолол. Спостерігалося додаткове зниження добового значення середнього ВОТ від 3,2 до 3,4 мм рт. ст. у групі, де застосовували бринзоламід, та від 3,2 до 4,2 мм рт. ст. у групі, де застосовували тимолол. У групах застосування бринзоламід-травопрост найчастіше спостерігалися офтальмологічні побічні реакції легкого ступеня, що головним чином пов'язані з ознаками місцевого подразнення. Побічні ефекти були помірними та дозволяли не приймати участі в дослідженні (див. також розділ «Побічні реакції»).
У 32 дітей віком до 6 років з діагнозом глаукома та очна гіпертензія було проведено клінічне дослідження застосування препарату АЗОПТ®. Деякі пацієнти раніше не проходили лікування з приводу ВОТ, тоді як інші пацієнти вже застосовували інші препарати для зниження ВОТ, не припинили застосовувати свої лікарські засоби до початку монотерапії препаратом АЗОПТ®.
При лікуванні препаратом АЗОПТ® пацієнтів, які раніше не отримували терапії для зниження ВОТ (10 пацієнтів), ефективність була аналогічною тій, що спостерігалася у дорослих, середнє зниження ВОТ становило до 5 мм рт. ст. від початкового рівня. Середнє значення ВОТ мало тенденцію до незначного збільшення у пацієнтів, які місцево приймали лікарські засоби для зниження ВОТ (22 пацієнти), від початкового рівня у групі, де застосовували АЗОПТ®.
За результатами традиційних доклінічних досліджень з безпеки, дослідження токсичності при одноразовому введенні, токсичності при багаторазовому застосуванні, генотоксичності та канцерогенної дії, особливого ризику для людини при застосуванні бринзоламіду не виявлено.
У ході досліджень токсичності на щурах при пероральному введенні бринзоламіду у дозі до 6 мг/кг/день (у 125 разів більше рекомендованої терапевтичної дози для офтальмологічного застосування) не було виявлено будь-якого впливу на розвиток плода, незважаючи на значний токсичний вплив на самку. Аналогічні дослідження на щурах виявили незначне зменшення оснікацій кісток черепа та грудини у самок, які одержували бринзоламід у кількості 18 мг/кг/день (у 375 разів більше рекомендованої терапевтичної дози для офтальмологічного застосування), але у самок, які одержували
6 мг/кг/день, цього ефекту не спостерігалось. Ці результати були одержані при дозах, що викликали метаболічний ацидоз зі зменшенням приросту маси тіла самок та зменшенням маси плода. Спостерігалось залежне від дози зниження маси плода у самок, які одержували бринзоламід перорально: від незначного зниження (приблизно 5-6 %) при дозі 2 мг/кг/день і приблизно до 14 % при дозі 18 мг/кг/день. Під час годування грудзю доза, яка не викликає негативної дії на плід, становила 5 мг/кг/день.

Фармакокінетика.
Після місцевого застосування в око бринзоламід абсорбується у системний кровотік. За рахунок своєї високої спорідненості з КА-II бринзоламід активно проникає у червоні кров'яні тільця (еритроцити) і демонструє тривалий період напіврозпаду у крові (у середньому приблизно 24 тижні). У клінічній практиці відзначено утворення метаболіту N-дезетилбринзоламіду, який теж зв'язується з КА і накопичується в еритроцитах. Цей метаболіт зв'язується головним чином із КА-І у присутності бринзоламіду. У плазмі крові концентрації як бринзоламіду, так і N-дезетилбринзоламіду низькі і, як правило, нижчі за межі кількісного визначення (< 7,5 нг/мл).
Зв'язування з протеїнами плазми крові не є повним (приблизно 60 %). Бринзоламід виводиться переважно нирками (приблизно 60 %). Майже 20 % дози виявлено у сечі у вигляді метаболіту. Бринзоламід та N-дезетилбринзоламід є домінуючими компонентами, що виводяться з сечею разом зі слідовими кількостями (< 1 %) метаболітів N-дезметоксипропілу та О-дезметилу.
У ході фармакокінетичних досліджень здорові добровольці отримували бринзоламід перорально по 1 мг в капсулах 2 рази на добу протягом 32 тижнів. Для оцінки рівня системного пригнічення КА вимірювались активність КА в еритроцитах.
Насичення бринзоламідом КА-II еритроцитів було досягнуто протягом 4 тижнів і концентрація становила приблизно 20 мкМ. N-дезетилбринзоламід накопичувався в еритроцитах до досягнення стабільної концентрації, що перебувала у межах 6-30 мкМ, протягом 20-28 тижнів. Пригнічення загальної активності КА-II еритроцитів у стабільних умовах становило приблизно 70-75 %.
Пацієнтам із помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) перорально вводили по 1 мг бринзоламіду 2 рази на добу протягом 54 тижнів. Концентрація бринзоламіду в еритроцитах через 4 тижні перебувала у межах від 20 до 40 мкМ. У стабільних умовах концентрація бринзоламіду та його метаболіту в еритроцитах перебувала у межах від 22 до 46,1 та від 17,1 до 88,6 мкМ відповідно.
При зменшенні кліренсу креатиніну концентрації N-дезетилбринзоламіду в еритроцитах зростали, а загальна активність КА в еритроцитах зменшувалась, але концентрації бринзоламіду в еритроцитах та активність КА-II залишались незміненими. У пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня пригнічення загальної активності КА було більшим, хоча воно становило менше 90 % у стабільних умовах.
У дослідженнях при місцевому застосуванні в око концентрації бринзоламіду в еритроцитах за стабільних умов були такими ж, як концентрації, встановлені при пероральному прийомі, але концентрації N-дезетилбринзоламіду були нижчими. Активність карбоангідрази становила приблизно 40-70 % від її рівня до застосованої дози.

Клінічні характеристики.
Показання.
АЗОПТ® призначений для зниження підвищеного внутрішньоочного тиску при:
- очній гіпертензії,
- відкритокутовій глаукомі,

як монотерапія для дорослих пацієнтів, нечутливих до бета-блокаторів, або для дорослих пацієнтів, яким бета-блокатори протипоказані, або як додаткова терапія при застосуванні бета-блокаторів або аналогів простагландинів.

Протипоказання.
- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.
- Відома підвищена чутливість до сульфонамідів (див. також розділ «Особливості застосування»).
- Ниркова недостатність тяжкого ступеня.
- Гіперхлоремічний ацидоз.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Спеціальних досліджень взаємодії препарату АЗОПТ® з іншими лікарськими засобами не проводили. У ході клінічних досліджень АЗОПТ® застосовували у комбінації з аналогами простагландинів та тимололом у вигляді очних крапель, доказів несприятливої взаємодії не виявлено. При комбінованій терапії глаукоми взаємодія між препаратом АЗОПТ® та міотиками або агоністами адренергічних рецепторів не оцінювалася.
АЗОПТ® є інгібітором карбоангідрази, і хоча препарат застосовували місцево, він абсорбується системно. Повідомлялося про порушення кислотно-лужного балансу при пероральному застосуванні інгібіторів карбоангідрази. Слід враховувати такий прояв взаємодії у пацієнтів, які застосовують АЗОПТ®.
Ізоферментами цитохрому P450, що відповідають за метаболізм бринзоламіду, є CYP3A4 (головний), CYP2A6, CYP2C8 та CYP2C9. Очікується, що інгібітори CYP3A4, такі як кетоконазол, ітраконазол, клотримазол, ритонавір та тролеандоміцин, будуть пригнічувати метаболізм бринзоламіду ферментом CYP3A4. Слід бути обережними при супутньому застосуванні інгібіторів CYP3A4. Оскільки бринзоламід головним чином виводиться нирками, його накопичення є малоймовірним. Бринзоламід не є інгібітором ізоферментів цитохрому P450.
Особливості застосування.
Системна дія
АЗОПТ® є інгібітором карбоангідрази сульфонамідної групи, і, хоча його застосовували місцево, він абсорбується системно. При місцевому застосуванні можуть виникнути ті самі побічні реакції, що характерні для сульфонамідів, що включають синдром Стівенса-Джонсона (ССД) та токсичний епідермальний некроліз (ТЕН). Під час лікування очними краплями АЗОПТ® пацієнтів необхідно проінформувати про ознаки та симптоми побічних реакцій та про необхідність ретельно контролювати реакції шкіри. Якщо виникають ознаки серйозних побічних реакцій або підвищеної чутливості, слід негайно припинити застосування препарату.
Повідомлялось про порушення кислотно-лужного балансу при прийомі інгібітора карбоангідрази. Оскільки є ризик виникнення метаболічного ацидозу, препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам із ризиком ураження нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
Застосування бринзоламіду недоношеним новонародженим (гестаційний вік менше 36 тижнів) або новонародженим віком до 1 тижня не вивчали. Пацієнтам зі значним ступенем функціональної незрілості або аномаліями ниркових каналців можна застосувати бринзоламід тільки після належної оцінки співвідношення ризику та користі, оскільки існує ризик виникнення метаболічного ацидозу.
Пероральні інгібітори карбоангідрази можуть погіршити здатність виконувати діяльність, що потребує розумової зосередженості та/або фізичної координації. АЗОПТ® абсорбується системно, тому такі ефекти можуть виникнути і при місцевому застосуванні.
Одночасне застосування
У пацієнтів, які приймають інгібітори карбоангідрази перорально та АЗОПТ®, існує ймовірність посилення відомих системних побічних ефектів інгібіторів карбоангідрази. Одночасне застосування препарату АЗОПТ® та інгібіторів карбоангідрази для перорального застосування не досліджувалося, тому не рекомендується (див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
АЗОПТ® головним чином оцінювався при одночасному застосуванні з тимололом для комбінованого лікування глаукоми. Крім того, був вивчений ефект зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) при застосуванні препарату АЗОПТ® з аналогом простагландину травопростом у складі комбінованої терапії. Дані щодо довгострокового застосування препарату АЗОПТ® з травопростом як комбінованої терапії відсутні (див. розділ «Фармакодинаміка»).
Слух обмежений досвід застосування препарату АЗОПТ® для лікування пацієнтів із псевдоексфоліативною глаукомою та пігментною глаукомою. Рекомендується з обережністю лікувати таких пацієнтів та ретельно контролювати внутрішньоочний тиск. Дослідження застосування препарату АЗОПТ® пацієнтам із закритокутовою глаукомою не проводили, тому застосування препарату таким пацієнтам не рекомендоване.
Не проводили дослідження можливого впливу бринзоламіду на функцію ендотелію рогівки у пацієнтів з ушкодженою рогівкою (зокрема у пацієнтів з низькою кількістю ендотеліальних клітин). Безпосередньо вивчення дії препарату у пацієнтів, які носять контактні лінзи, не проводили, тому при застосуванні бринзоламіду за такими пацієнтами рекомендується ретельний нагляд, оскільки інгібітори карбоангідрази можуть впливати на гідратацію рогівки, а застосування при цьому контактних лінз може підвищити ризик ушкодження рогівки. Рекомендується ретельний нагляд за пацієнтами з ушкодженнями рогівки, наприклад, при цукровому діабеті або дистрофії рогівки.
Повідомлялося, що бензалконію хлорид, який зазвичай використовується як консервант в офтальмологічних препаратах, може спричинити точкову кератопатію та/або токсичну виразкову кератопатію. Оскільки АЗОПТ® містить бензалконію хлорид, потрібен ретельний контроль при частому або тривалому лікуванні препаратом хворих із сухістю очей або хворих з ушкодженнями рогівки.
Застосування препарату АЗОПТ® пацієнтам, які носять контактні лінзи, не вивчалося.
АЗОПТ® містить бензалконію хлорид, що може спричинити подразнення ока і, як відомо, знебарвлювати м'які контактні лінзи. Слід уникати контакту з м'якими контактними лінзами. Слід попередити пацієнтів про те, що необхідно знімати контактні лінзи перед застосуванням очних крапель АЗОПТ® і зачекати 15 хв після закапування, перш ніж знову одягнути контактні лінзи.
Ефекти відміни, що потенційно можуть виникати після припинення лікування препаратом АЗОПТ®, не вивчалися; очікується, що зниження внутрішньоочного тиску триватиме протягом 5–7 днів.

Застосування у період вагітності або годування грудзю.
Вагітність
Дані щодо офтальмологічного застосування бринзоламіду вагітним жінкам відсутні або їх кількість обмежена. Дослідження на тваринах продемонстрували наявність токсичного впливу на репродуктивну функцію при системному застосуванні (див. також розділ «Фармакологічні властивості»). АЗОПТ® не слід призначати вагітним та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують контрацептивні засоби.
Годування грудзю
Невідомо, чи виділяється бринзоламід/ його метаболіти у грудне молоко при місцевому офтальмологічному застосуванні. Дослідження на тваринах показали, що бринзоламід у мінімальній кількості виділяється у грудне молоко при пероральному застосуванні.
Не можна виключити ризик для новонароджених та дітей грудного віку. Необхідно прийняти рішення що до того, чи варто припинити годування грудзю, або припинити/утриматись від терапії препаратом АЗОПТ® враховуючи користь годування грудзю для дитини та користь терапії для матері.

Репродуктивна функція
Жодних ефектів бринзоламіду на репродуктивну функцію під час дослідження на тваринах не виявлено. Досліджень щодо можливого впливу бринзоламіду на репродуктивну функцію людини при місцевому застосуванні в офтальмології не проводилось.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
АЗОПТ® має мінімальний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами.
Тимчасове затуманення зору або інші розлади зору можуть негативно вплинути на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами (див. також розділ «Особливості застосування»). Якщо затуманення зору виникає під час закапування, пацієнт має зачекати, доки зір не відновиться, і лише потім керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

Пероральні інгібітори карбоангідрази можуть погіршити здатність виконувати діяльність, що потребує розумової зосередженості та/або фізичної координації (див. також розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.
Дози
При застосуванні препарату АЗОПТ® в якості монотерапії або додаткової терапії доза становить 1 краплю в кон'юнктивальний мішок ураженого ока (очей) 2 рази на добу. У деяких пацієнтів можливе досягнення кращих результатів при закапуванні 1 краплі 3 рази на добу.
У разі заміни іншого офтальмологічного протиглаукомного засобу на АЗОПТ® слід припинити застосування іншого засобу і розпочати застосовувати АЗОПТ® з наступного дня.
Якщо застосовувати більше одного офтальмологічного засобу місцево, інтервал між їх застосуванням повинен становити не менше 5 хвилин. Очні мазі застосовують в останню чергу.
Якщо доза була пропущена, лікування необхідно продовжити, застосовуючи наступну дозу згідно зі схемою лікування. Доза не повинна перевищувати однієї краплі в уражене око (очі) 3 рази на добу.
Спосіб застосування
Для офтальмологічного застосування.
Рекомендується притиснути у ділянці носослізного отвору або обережно закрити повіки після закапування. Це знижує системну абсорбцію лікарських засобів, введених в око, що зменшує ймовірність системних побічних ефектів.
Слід проінформувати пацієнта про необхідність добре збовтувати флакон перед застосуванням препарату. Після першого відкриття флакона слід знати захисне кільце, що призначене для контролю першого відкриття.
Для попередження забруднення кінчика крапельниці та вмісту флакона необхідно дотримуватись обережності та не торкатися повік, прилеглих та інших поверхонь кінчиком флакона-крапельниці. Слід проінформувати пацієнта про необхідність тримати флакон щільно закритим під час його зберігання.

Особливі групи пацієнтів
Застосування пацієнтам літнього віку
Немає необхідності в коригуванні дози пацієнтам літнього віку

Застосування при порушеннях функції печінки та нирок.
Застосування препарату АЗОПТ® для лікування пацієнтів з печінковою недостатністю не вивчали, тому препарат не рекомендується призначати таким пацієнтам.
Не проводилися дослідження застосування препарату АЗОПТ® пацієнтам із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) або пацієнтам із гіперхлоремічним ацидозом. Оскільки бринзоламід та його основний метаболіт виводяться переважно нирками, АЗОПТ® протипоказаний для лікування таких пацієнтів (див. також розділ «Протипоказання»).

Діти
Безпека та ефективність застосування препарату АЗОПТ® дітям (віком до 18 років) не встановлені.
Існуючі на сьогодні дані щодо застосування цій категорії пацієнтів представлено у розділах «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка». Застосування препарату АЗОПТ® дітям не рекомендується.

Передозування.
Про випадки передозування не повідомлялося.
При передозуванні лікування має бути симптоматичним та підтримуючим. Можуть виникнути електролітний дисбаланс, ацидоз, а також можливі прояви з боку нервової системи. Необхідно контролювати рівень електролітів у сироватці (особливо калію) та pH крові.

Побічні реакції.
У клінічних дослідженнях за участю 2732 пацієнтів, які застосовували АЗОПТ® у якості монотерапію або у складі комбінованої терапії одночасно з тимололу малеатом 5 мг/мл, найчастішими побічними ефектами, пов'язаними з застосуванням препарату, про які повідомлялося, були: дисгевзія 6,0 % (гіркий або незвичний присмак, див. нижченаведений опис) та тимчасове затуманення зору (5,4 %) після інстиляції, що тривало від кількох секунд до кількох хвилин (див. також розділ «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами»).
Нижчезазначені побічні реакції оцінювалися як такі, що пов'язані із призначенням препарату, та були класифіковані таким чином: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), поодинокі (≥1/10000 до <1/1000), одиничні (<1/10000) або невідомі (оцінка неможлива на основі існуючих даних). У межах кожної групи побічні реакції представлені у порядку зменшення їх ступеня тяжкості. Інформація про побічні реакції була отримана із клінічних досліджень та спонтанних повідомлень у постмаркетинговий період.

Класи систем органів	Відповідний термін MedDRA (версія 15.1)
Інфекційні та паразитарні захворювання	Нечасто: ринофарингіт, фарингіт, синусит Невідомі: риніт
Захворювання крові та лімфатичної системи	Нечасто: зменшення кількості еритроцитів, підвищення рівня хлоридів у крові
Порушення з боку імунної системи	Невідомі: підвищена чутливість
Психічні розлади	Нечасто: апатія, депресія, пригнічення настрою, зменшення лібідо, нічні кошмари, нервозність Поодинокі: безсоння
Порушення обміну речовин та харчування	Невідомі: зниження апетиту
Порушення з боку нервової системи	Нечасто: порушення координації рухів, амнезія, запаморочення, парестезія, головний біль Поодинокі: погіршення пам'яті, сонливість Невідомі: тремор, гіпестезія, агевзія
Офтальмологічні порушення	Часто: затуманення зору, подразнення ока, біль в оці, відчуття стороннього тіла в оці, гіперемія очей. Нечасто: ерозія рогівки, кератит, точковий кератит, кератопатія, преципітати в оці, забарвлення рогівки, дефект епітелію рогівки, порушення з боку епітелію рогівки, блефарит, свербіж очей, кон'юнктивіт, набряк ока, мейбоміт, підвищена чутливість до яскравого світла, фотофобія, сухість очей, алергічний кон'юнктивіт, птеригіум, пігментація склери, астенопія, відчуття дискомфорту, аномальна чутливість очей, сухий кератокон'юнктивіт, губкоподібна кіста, гіперемія кон'юнктиви, свербіж повік, виділення з очей, утворення пусочок по краях повік, підвищена сльозотеча Поодинокі: набряк рогівки, диплопія, зниження гостроти зору, фотопсія, гіпестезія ока, періорбітальний набряк, підвищення внутрішньоочного тиску, збільшення екскавації диску зорового нерва Невідомі: порушення з боку рогівки, порушення зору, алергічні прояви з боку очей, надрозрі, порушення з боку повік, еритема повік
Порушення з боку органів слуху	Поодинокі: шум у вухах Невідомі: вертиго
Порушення з боку серцевої системи	Нечасто: кардіореспіраторний дистрес, брадикардія, прискорене серцебиття Поодинокі: стенокардія, нерегулярність частоти серцевих скорочень Невідомі: аритмія, тахікардія, гіпертонія, підвищений артеріальний тиск, зниження артеріального тиску, підвищена частота серцевих скорочень
Порушення з боку системи дихання, торакальні та медіастинальні порушення	Нечасто: задишка, носова кровотеча, біль у горлі, гіперемія горла, подразнення горла, надшкірна емфізема, носова кровотеча, біль у грудній клітці, подразнення горла, надшкірна емфізема, гіперемія горла, подразнення горла, надшкірна емфізема, гіперемія горла, подразнення горла, надшкірна емфізема, гіперемія горла