

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amiptic 20 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje dorzolamidum 20 mg (jako dorzolamidi hydrochloridum) a timololum 5 mg (jako timololi maleas).

Pomocné látky se známým účinkem: Jeden ml očních kapek, roztoku obsahuje 0,075 mg benzalkonium-chloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok.

Čirý, mírně viskózní, bezbarvý vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Amiptic je indikován k léčbě zvýšeného nitroočního tlaku (IOP) u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo s pseudoexfoliativním glaukomem, pokud je monoterapie místním beta-blokátorem nedostatečná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka je jedna kapka přípravku Amiptic do (spojivkového vaku) postiženého oka (postižených očí) dvakrát denně.

Používá-li se i jiný lokálně podávaný oční přípravek, je třeba podávat druhý přípravek s nejméně desetiminutovým odstupem.

Pacienti mají být poučeni, aby si před použitím umyli ruce a aby se špička kapátka nedostala do kontaktu s okem nebo okolními tkáněmi.

Aby bylo zajištěno správné dávkování, nemá se kapací koncovka rozšiřovat.

Pacienti mají být rovněž poučeni o tom, že oční roztoky mohou být při nesprávném zacházení kontaminovány běžnými bakteriemi, o kterých je známo, že způsobují oční infekce. Následkem použití kontaminovaných roztoků může být závažné poškození oka s následnou ztrátou zraku.

Pacienti mají být informováni o správném zacházení s očním přípravkem Amiptic.

Způsob podání:

1. Před prvním použitím přípravku nesmí být porušen pojistný kroužek na hrdle lahvičky. U neotevřené lahvičky je malá mezera mezi lahvičkou a uzávěrem normální.
2. Uzávěr je třeba sejmout z lahvičky.
3. Pacient musí zaklonit hlavu a jemně stáhnout dolní víčko směrem dolů tak, aby mezi víčkem a okem vznikla malá kapsa.
4. Lahvičku je třeba obrátit dnem vzhůru a stlačit tak, aby do oka vkápla jedna kapka. ŠPIČKA KAPÁTKA SE NESMÍ DOTKNOUT OKA ANI OČNÍHO VÍČKA.
5. Zavřete oko a stlačte vnitřní koutek oka prstem asi na 2 minuty. Toto opatření napomůže tomu, aby se přípravek nedostal do celého těla.
6. Kroky 3, 4 a 5 se mají zopakovat také u druhého oka, jestliže je to potřeba.
7. Ihned po použití se musí nasadit uzávěr zpět a lahvička uzavřít.

Pokud se kapka nedostane do oka pacienta, má to zkusit znovu.

Při použití nazolakrimální okluzy nebo zavření očí po dobu 2 minut se systémová absorpce snižuje. Tím může dojít ke snížení systémových nežádoucích účinků a zvýšení lokálního účinku.

Pediatrická populace:

Účinnost u pediatrických pacientů nebyla stanovena.

Bezpečnost u pediatrických pacientů do 2 let věku nebyla stanovena. (Informace ohledně bezpečnosti u pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 a < 6 let viz bod 5.1.).

4.3 Kontraindikace

Přípravek Amiptic je kontraindikován u pacientů s:

- reaktivním onemocněním dýchacích cest včetně asthma bronchiale nebo s asthma bronchiale v anamnéze nebo s těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci,
- sinusovou bradykardií, sick sinus syndromem, sinoatriální blokádou, AV blokem 2. nebo 3. stupně nekontrolovaným pacemakerem, klinicky zjevným srdečním selháním, kardiogenním šokem,
- těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) nebo s hyperchloremickou acidózou,
- hypersenzitivitou na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Výše uvedené kontraindikace vycházejí z jednotlivých složek a neplatí souhrnně pro celou kombinaci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kardiovaskulární/respirační reakce

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, i léčivé látky dorzolamid a timolol jsou vstřebávány systémově. Vzhledem k beta-adrenergnímu účinku timololu, se mohou vyskytnout stejné typy kardiovaskulárních, plicních a ostatních nežádoucích účinků jako u systémových beta-blokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší než u systémového podání. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

Srdeční poruchy

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. koronární onemocnění srdce, Prinzmetalova angina a srdeční selhání) a s antihypertenzní terapií systémovými beta-blokátory má být kriticky posouzena nutnost léčby očními beta-blokátory a má být zvážena terapie jinou léčivou látkou. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním mají být sledovány známky zhoršení onemocnění a výskyt nežádoucích účinků.

Kvůli nežádoucímu vlivu beta-blokátorů na převodní čas se pacientům s AV blokem 1. stupně mají podávat beta-blokátory vždy s opatrností.

Cévní poruchy

Pacienti s těžkou periferní cirkulační poruchou/nemocí (např. těžká forma Raynaudovy nemoci anebo Raynaudova syndromu) mají být léčeni s opatrností.

Respirační poruchy

U pacientů s astmatem byly v souvislosti s používáním některých očních beta-blokátorů hlášeny respirační nežádoucí účinky včetně úmrtí při bronchospasmu.

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) má být přípravek Amiptic používán s opatrností a pouze v případě, že potenciální prospěšnost léčby převyšuje její možná rizika.

Souběžná léčba

Vliv na nitrooční tlak nebo známé účinky na systémovou beta-blokádu mohou být zesíleny v případě, že se timolol podá pacientům, kteří již užívají systémové beta-blokátory. Klinická odpověď u těchto pacientů má být důkladně sledována. Používání dvou topických beta-blokátorů se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Souběžné používání dorzolamidu a perorálních inhibitorů karboanhydrázy se nedoporučuje.

Porucha funkce jater

Přípravek obsahující dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater, a proto má být u takových pacientů používán s opatrností.

Anafylaktické reakce

Podobně jako u jiných lokálně aplikovaných očních přípravků se mohou léčivé látky vstřebávat systémově.

Dorzolamid: Dorzolamid je sulfonamid. Proto se mohou při lokálním použití vyskytnout stejné typy nežádoucích účinků jako při systémovém podání sulfonamidů, včetně závažných reakcí, jako je Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Pokud se objeví známky závažných reakcí nebo hypersenzitivity, je nutno používání přípravku přerušit.

Lokální nežádoucí účinky postihující oči, které se podobaly účinkům pozorovaným po použití očních kapek obsahujících dorzolamid-hydrochlorid, byly pozorovány i u roztoku očních kapek obsahujících dorzolamid/timolol. Jestliže dojde k výskytu takových reakcí, je třeba zvážit přerušení léčby přípravkem Amiptic.

Timolol: Pacienti s atopií v anamnéze nebo s těžkou formou anafylaktické reakce na různé alergeny v anamnéze, kterým byly podány beta-blokátory, mohou být zvýšeně reaktivní při opakovaném vystavení působení těchto alergenů a nemusí odpovídat na obvyklou léčbu anafylaktické reakce adrenalinem.

Vysazení léčby

Podobně jako u systémových beta-blokátorů je nutno, pokud je zapotřebí u pacientů s ischemickou chorobou srdeční vysadit timolol v oftalmologické indikaci, tuto léčbu vysazovat postupně.

Další účinky blokády beta-receptorů

Hypoglykemie/diabetes

Pacientům se spontánní hypoglykemií nebo pacientům s labilním diabetem mají být podávány beta-blokátory s opatrností, protože mohou maskovat známky a příznaky akutní hypoglykemie.

Beta-blokátory mohou rovněž maskovat známky hypertyreózy. Náhlé vysazení terapie beta-blokátory může vyvolat zhoršení příznaků.

Korneální poruchy

Oční beta-blokátory mohou vyvolat suchost očí. Pacienti s korneálním onemocněním mají být léčeni s opatrností.

Chirurgická anestezie

Oční beta-blokátory mohou blokovat systémový účinek beta-agonistů, např. adrenalinu. Anesteziolog má být informován, jestli pacient používá timolol.

Terapie beta-blokátory může zhoršit příznaky myasthenia gravis.

Další účinky inhibice karboanhydrázy

Léčba perorálními inhibitory karboanhydrázy byla spojována s urolitiázou v důsledku poruch acidobazické rovnováhy, zvláště u pacientů s ledvinovými kameny v anamnéze. Přestože při používání přípravku obsahujícího dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku nebyly pozorovány žádné poruchy acidobazické rovnováhy, méně často byla hlášena urolitiáza. Protože přípravek Amiptic obsahuje lokální inhibitor karboanhydrázy, který se vstřebává systémově, může u pacientů s tvorbou ledvinových kamenů v anamnéze při používání přípravku Amiptic existovat zvýšené riziko urolitiázy.

Ostatní

Léčení pacientů s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem vyžaduje spolu s látkami snižujícími nitrooční tlak ještě další terapeutické intervence. Přípravek obsahující dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku nebyl u pacientů s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem studován.

Edém rohovky a ireverzibilní dekompenzace rohovky byly hlášeny u pacientů s již dříve přítomnými chronickými vadami rohovky a/nebo s anamnézou nitrooční operace během používání dorzolamidu. Existuje zvýšený potenciál pro vznik edému rohovky u pacientů s nízkým počtem endoteliálních buněk. Při předepisování přípravku Amiptic těmto skupinám pacientů je třeba přijmout bezpečnostní opatření.

Odchlípení chorioidey

Bylo hlášeno odchlípení chorioidey po filtračním zákroku při současném podání léků potlačujících tvorbu komorové tekutiny (např. timolol a acetazolamid).

Podobně jako při použití jiných antiglaukomatik byla u některých pacientů po dlouhodobější terapii hlášena snížená odpověď na timolol-maleinát v oftalmologické indikaci. V klinických studiích, v nichž bylo sledováno 164 pacientů po dobu minimálně tří let, však nebyly po počáteční stabilizaci zjištěny žádné statisticky významné rozdíly v průměrném nitroočním tlaku.

Používání kontaktních čoček

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,075 mg benzalkonium-chloridu v 1 ml roztoku.

Benzalkonium-chlorid může být vstřebán měkkými očními čočkami a může měnit jejich barvu. Před podáním tohoto léčivého přípravku vyjměte kontaktní čočky a nasaďte je zpět až po 15 minutách.

Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Má být používán s opatrností u pacientů se syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky. Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

Z dostupných limitovaných údajů vyplývá, že není rozdíl v profilu nežádoucích účinků u dětí a dospělých.

Nicméně obecně oči dětí vykazují intenzivnější reakci na stimuly než u dospělých. Podráždění může mít u dětí vliv na dodržování léčby.

Pediatrická populace

Viz bod 5.1.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné specifické klinické studie zaměřené na interakce s dorzolamidem/timololem nebyly provedeny.

V klinických studiích byl přípravek obsahující dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku používán souběžně s následujícími systémově působícími léčivy bez známek nežádoucích interakcí: ACE inhibitory, blokátory kalciových kanálů, diuretika, nesteroidní protizánětlivé léky včetně kyseliny acetylsalicylové a hormony (např. estrogen, inzulin, tyroxin).

Existuje možnost vzniku aditivního účinku vedoucího k hypotenzi a/nebo k výrazné bradykardii v případě současného podávání očních beta-blokátorů a perorálních blokátorů kalciových kanálů, léků způsobujících depleci katecholaminů nebo beta-blokátorů, antiarytmik (včetně amiodaronu), digitalisových glykosidů, parasymptomimetik, guanethidinu, narkotik a inhibitorů monoaminoxidázy.

Byla hlášena zesílená beta-blokáda (tj. snížená tepová frekvence, myokardiální deprese) při současné léčbě CYP2D6 inhibitory (tj. chinidin, fluoxetin, paroxetin) a timololem.

Ačkoliv má přípravek Amiptic malý nebo nemá žádný účinek na velikost zornic, byla při souběžném použití očních beta-blokátorů a epinefrinu příležitostně hlášena mydriáza.

Beta-blokátory mohou zvýšit hypoglykemický účinek antidiabetik.

Perorálně podávané beta-adrenergní blokátory mohou vyvolat „rebound“ hypertenzi, která může následovat po vysazení klonidinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Amiptic nemá být používán během těhotenství.

Dorzolamid

Nejsou k dispozici dostatečné klinické údaje o podávání během těhotenství. U králíků měl dorzolamid podávaný v maternotoxických dávkách teratogenní účinek (viz bod 5.3).

Timolol

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o podávání timololu těhotným ženám. Timolol nemá být podáván v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

Epidemiologické studie neprokázaly malformační účinky, ale bylo pozorováno riziko zpomalení intrauterinního růstu v případě perorálního podávání beta-blokátorů. Navíc byly známky a příznaky systémové blokády (tj. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň, hypoglykemie) pozorovány u novorozenců, když byly beta-blokátory podávány matce až do doby porodu. Pokud je přípravek Amiptic podáván matce až do doby porodu, novorozenci mají být během prvních dnů života pečlivě monitorováni.

Kojení

Není známo, zda se dorzolamid vylučuje do mateřského mléka. U kojících potkaních samic, jimž byl podáván dorzolamid, byl pozorován menší přírůstek tělesné hmotnosti potomků. Beta-blokátory se vylučují do mateřského mléka. Avšak, při terapeutických dávkách timololu v očních kapkách je nepravděpodobné, že by bylo v mateřském mléce přítomno takové množství léčivé látky, aby vyvolalo

klinické projevy systémové beta-blokády u kojence. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

Pokud je léčba přípravkem Amiptic nutná, pak není kojení doporučeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Možné nežádoucí účinky, jako např. rozmazané vidění, mohou ovlivnit schopnost některých pacientů řídit dopravní prostředky a/nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích pro dorzolamid/timolol byly pozorované nežádoucí účinky konzistentní s těmi, které byly dříve hlášeny s dorzolamid-hydrochloridem a/nebo timolol-maleinátem.

Během klinických studií bylo 1035 pacientů léčeno dorzolamidem/timololem. Přibližně 2,4 % všech pacientů přerušilo léčbu tímto léčivým přípravkem z důvodu lokálních očních nežádoucích účinků, přibližně 1,2 % všech pacientů přerušilo léčbu kvůli lokálním nežádoucím účinkům připomínajícím alergii nebo hypersenzitivitu (jako je zánět víčka a konjunktivitida).

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, i dorzolamid/timolol je absorbován do systémového oběhu. Proto může působit podobné nežádoucí účinky, jako byly zaznamenány u systémových beta-blokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší než u systémového podání. Uvedené nežádoucí účinky zahrnují nežádoucí účinky pozorované u celé třídy očních beta-blokátorů.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při použití očních kapek, roztoku s obsahem dorzolamidu a timololu, nebo jedné z jeho složek během klinických studií nebo po uvedení na trh:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) a vzácné: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Složení	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo**
Poruchy imunitního systému	<u>Dorzolamid/ timolol</u>				známky a příznaky systémových alergických reakcí, včetně angioedému, kopřivky, pruritu, vyrážky, anafylaxe	
	<u>Timolol- maleinát oční kapky, roztok</u>				známky a příznaky alergických reakcí, včetně angioedému, kopřivky, lokalizované a generalizované	pruritus

					é vyrážky, anafylaxe	
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Timolol- maleinát oční kapky, roztok</u>					hypoglykémie
Psychiatrické poruchy	<u>Timolol- maleinát oční kapky, roztok</u>			deprese*	nespavost*, noční můry*, ztráta paměti	halucinace (nežádoucí reakce pozorované u timololu)
Poruchy nervového systému	<u>Dorzolamid- hydrochlorid oční kapky, roztok</u>		bolest hlavy*		závrat* [†] , parestezie*	
	<u>Timolol- maleinát oční kapky, roztok</u>		bolest hlavy*	závrat* [†] , synkopa*	parestezie*, zhoršení známek a příznaků myasthenia gravis, snížení libida*, cerebrovaskulární příhoda*, mozková ischemie	
Poruchy oka	<u>Dorzolamid/ti- molol</u>	pálení nebo píchání	konjunktivální injekce, rozmazané vidění, korneální eroze, svědění oka, slzení			
	<u>Dorzolamid- hydrochlorid oční kapky, roztok</u>		zánět očního víčka*, podráždění očního víčka*	iridocyklitid a*	podráždění, včetně zarudnutí*, bolest*, tvorba krust v očních víčkách*, přechodná myopie (která vymizí po ukončení léčby), korneální edém*, oční hypotonie*, odchlípení chorioidey (po filtračním zákroku)*	pocit cizího tělesa v oku
	<u>Timolol- maleinát oční kapky, roztok</u>		známky a příznaky podráždění	poruchy zraku, včetně změn	ptóza, diplopie, odchlípení	svědění, slzení, zarudnutí,

			oka, včetně blefaritidy*, keratitidy*, snížení korneální citlivosti a suchosti očí*	refrakce (v některých případech v důsledku vysazení miotické léčby)*	chorioidey po filtračním zákroku* (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)	rozmazané vidění, korneální eroze
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				tinitus*	
Srdeční poruchy	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>			bradykardie*	bolest na hrudi*, palpitate*, edém*, arytmie*, městnavé srdeční selhání*, srdeční zástava*, srdeční blokáda	atrioventrikulární blok, srdeční selhání
	<u>Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok</u>					palpitace, tachykardie.
Cévní poruchy	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				hypotenze*, klaudikace, Raynaudův fenomén*, studené ruce a nohy*	
	<u>Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok</u>					hypertenze.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Dorzolamid/timolol</u>		sinusitida		dušnost, respirační selhání, rinitida, vzácně bronchospasmus	
	<u>Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok</u>				epistaxe*	dyspnoe
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>			dušnost*	bronchospasmus (převážně u pacientů se stávajícím bronchospastickým	

					onemocněním)*, respirační selhání, kašel*	
Gastrointestinální poruchy	<u>Dorzolamid/timolol</u>	dysgeuzie				
	<u>Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok</u>		nauzea*		podráždění hrdla, sucho v ústech*	
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>			nauzea*, dyspepsie*	průjem, sucho v ústech*	dysgeuzie, bolest břicha, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<u>Dorzolamid/timolol</u>				kontaktní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza.	
	<u>Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok</u>				vyrážka*	
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				alopecie*, psoriaziformní vyrážka nebo exacerbace psoriázy*	kožní vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				systémový lupus erythematosus,	myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	<u>Dorzolamid/timolol</u>			uroliáza		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				Peyronieova nemoc*, snížení libida	sexuální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok</u>		astenie/únava*			
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>			astenie/únava*		

*Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány také po uvedení přípravku obsahujícího dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku na trh.

** U očních beta-blokátorů byly pozorovány další nežádoucí účinky a mohou se vyskytnout u dorzolamidu/timololu

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

U lidí nejsou k dispozici žádné údaje ohledně předávkování náhodným nebo úmyslným požitím přípravku obsahujícím dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku.

Příznaky

Byly hlášeny případy neúmyslného předávkování očním roztokem timolol-maleinátu s výslednými systémovými účinky podobnými těm, které byly pozorovány po podání systémových beta-adrenergických blokátorů, jako jsou závratě, bolest hlavy, dušnost, bradykardie, bronchospasmus a srdeční zástava. Nejčastějšími známkami a příznaky, které lze očekávat po předávkování dorzolamidem, jsou porucha elektrolytové rovnováhy, rozvoj acidózy a možné účinky na centrální nervový systém.

K dispozici je pouze omezené množství informací ohledně předávkování u člověka náhodným nebo úmyslným požitím dorzolamid-hydrochloridu. Při perorálním podání byla hlášena somnolence. Při lokální aplikaci byly hlášeny následující účinky: nauzea, závratě, bolest hlavy, únava, abnormální sny a dysfagie.

Léčba

Léčba předávkování má být symptomatická a podpůrná. Je třeba sledovat hladiny elektrolytů (zvláště draslíku) v séru a hodnoty pH krve. Studie prokázaly, že timolol není dobře dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiglaukomatika a miotika, beta-blokátory, timolol, kombinace.
ATC kód: S01ED51

Mechanismus účinku

Přípravek Amiptic obsahuje dvě léčivé látky: dorzolamid-hydrochlorid a timolol-maleinát. Obě látky snižují zvýšený nitrooční tlak snížením sekrece komorové vody; ale každá jiným mechanismem účinku.

Dorzolamid-hydrochlorid je účinný inhibitor lidské karboanhydrázy II. Inhibice karboanhydrázy v ciliárních procesech oka snižuje sekreci komorového moku, pravděpodobně zpomalením tvorby hydrogenuhlíčitánových iontů s následnou redukcí transportu sodíku a tekutin. Timolol-maleinát je neselektivní blokátor beta-adrenergických receptorů. Přesný mechanismus účinku timolol-maleinátu při snižování nitroočního tlaku zatím nebyl jednoznačně stanoven, i když studie s použitím fluoresceinu a tonografické studie naznačují, že převládající účinek může souviset se sníženou tvorbou komorové vody. V některých studiích však bylo pozorováno i mírné zvýšení odtoku komorové vody. Kombinovaný účinek těchto dvou látek vede k většímu snížení nitroočního tlaku (IOP) než při samostatné aplikaci každé složky.

Po lokální aplikaci snižuje přípravek obsahující dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku zvýšený nitrooční tlak bez ohledu na to, zda souvisí nebo nesouvisí s glaukomem. Zvýšený nitrooční tlak je hlavním rizikovým faktorem v patogenezi poškození očního nervu a glaukomatózní ztráty zorného pole.

Přípravek obsahující dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku snižuje nitrooční tlak bez častých nežádoucích účinků miotik, jako jsou noční slepota, spasmus akomodace a pupilární konstrikce.

Farmakodynamické účinky

Klinické účinky

Byly provedeny klinické studie s dobou trvání až 15 měsíců, které srovnávaly účinek přípravku obsahujícího dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku na snížení IOP při podávání dvakrát denně (ráno a před spaním) se samostatně a souběžně podávaným 0,5% roztokem timololu a 2,0% roztokem dorzolamidu u pacientů s glaukomem nebo nitrooční hypertenzí, u kterých byla v těchto klinických studiích souběžná léčba považována za vhodnou. To zahrnovalo jak neléčené pacienty, tak i pacienty nedostatečně léčené timololem v monoterapii. Před zařazením do studie byla většina pacientů léčena místními beta-blokátory v monoterapii. V analýze kombinovaných studií byl účinek přípravku obsahujícího dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku podávaného dvakrát denně na snížení IOP větší než při monoterapii buď 2% dorzolamidem třikrát denně nebo 0,5% timololem dvakrát denně. Účinek přípravku obsahujícího dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku na snížení IOP při podávání dvakrát denně se rovnal účinku souběžného podávání dorzolamidu dvakrát denně a timololu dvakrát denně. Účinek přípravku obsahujícího dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku na snížení IOP, při podávání dvakrát denně byl prokázán při měření v různých časových bodech v průběhu celého dne a tento účinek přetrvával v průběhu dlouhodobého podávání.

Pediatrická populace

Byla provedena 3měsíční kontrolovaná studie, jejímž primárním cílem bylo prokázat bezpečnost 2% očního roztoku dorzolamid-hydrochloridu u dětí do 6 let věku. V této studii 30 pacientů do 6 let věku a rovno nebo starších 2 let věku, jejichž IOP nebyl dostatečně kontrolován monoterapií dorzolamidem nebo timololem, dostávalo přípravek obsahující dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku v otevřené fázi studie. Účinnost nebyla u těchto pacientů stanovena. V této malé skupině pacientů byl přípravek obsahující dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku, podávaný dvakrát denně, obecně dobře snášen u 19 pacientů, kteří dokončili léčbu, a 11 pacientů, kteří přerušili léčbu z důvodu chirurgického zákroku, změny medikace nebo z jiných důvodů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dorzolamid-hydrochlorid

Na rozdíl od perorálních inhibitorů karboanhydrázy umožňuje lokální aplikace dorzolamid-hydrochloridu, aby léčivá látka účinkovala přímo v oku při podstatně nižších dávkách, a proto s menší systémovou expozicí. V klinických studiích to vedlo ke snížení IOP bez poruch acidobazické rovnováhy nebo hladin elektrolytů, což je charakteristické pro perorální inhibitory karboanhydrázy.

Při lokální aplikaci se dorzolamid dostává do systémového oběhu. K posouzení možnosti systémové inhibice karboanhydrázy po místní aplikaci byly měřeny koncentrace léčivé látky a metabolitů v erytrocytech a v plazmě a inhibice karboanhydrázy v erytrocytech. Při dlouhodobém podávání se dorzolamid hromadí v erytrocytech v důsledku selektivní vazby na karboanhydrázu II při současném zachování extrémně nízkých koncentrací volné léčivé látky v plazmě. Mateřská léčivá látka vytváří jediný metabolit, N-desethyl, který inhibuje karboanhydrázu II méně účinně než mateřská léčivá látka, ale inhibuje i méně aktivní izoenzym (karboanhydrázu I). Metabolit se také hromadí v erytrocytech, kde se primárně váže na karboanhydrázu I. Dorzolamid se se střední intenzitou váže na plazmatické proteiny (přibližně z 33 %). Dorzolamid se primárně vylučuje v nezměněné podobě močí; stejně jako jeho metabolit. Po ukončení léčby se dorzolamid vylučuje z červených krvinek nelineárně a následkem

toho je rychlý počáteční pokles koncentrace léčivé látky s následnou pomalejší fází vylučování s poločasem přibližně čtyři měsíce.

Pokud byl dorzolamid podáván perorálně tak, aby simuloval maximální systémovou expozici po dlouhodobém očním podávání, bylo ustáleného stavu dosaženo do 13 týdnů. V ustáleném stavu nebyla v plazmě prakticky žádná volná léčivá látka ani metabolit; inhibice karboanhydrázy v červených krvinkách byla nižší, než se předpokládalo, že je nutné k farmakologickému účinku na funkci ledvin nebo dýchání. Podobné farmakokinetické výsledky byly pozorovány po dlouhodobém lokálním podávání dorzolamid-hydrochloridu. Někteří starší pacienti s poruchou funkce ledvin (CrCl přibližně 30–60 ml/min) však měli vyšší koncentrace metabolitu v erytrocytech, ale nebyly u nich zjištěny významné rozdíly v inhibici karboanhydrázy ani klinicky významné nežádoucí účinky, které by byly ve vztahu k tomuto zjištění.

Timolol-maleinát

Ve studii plazmatické koncentrace léčivé látky u šesti jedinců byla systémová expozice timololu stanovena po lokální aplikaci očního roztoku timolol-maleinátu 0,5% dvakrát denně. Průměrná maximální plazmatická koncentrace po ranní aplikaci byla 0,46 ng/ml a po odpolední aplikaci činila 0,35 ng/ml.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Oční i systémový bezpečnostní profil jednotlivých složek je dobře doložen.

Dorzolamid

U králíků, kterým byly podávány maternotoxické dávky dorzolamidu spojené s metabolickou acidózou, byly pozorovány malformace těl obratlů.

Timolol

Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinek.

Navíc nebyly u zvířat léčených lokálně dorzolamid-hydrochloridem a timolol-maleinátem v očním roztoku ani při souběžné aplikaci dorzolamid-hydrochloridu a timolol-maleinátu pozorovány žádné nežádoucí účinky na oči. *In vitro* a *in vivo* studie každé ze složek neodhalily mutagenní potenciál. Při terapeutických dávkách přípravku obsahujícím dorzolamid/timolol ve formě očních kapek, roztoku se proto nepředpokládá významné riziko pro bezpečnost člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

mannitol (E421)
hyetelosa
natrium-citrát (E331)
roztok hydroxidu sodného (E524) (k úpravě pH)
50% roztok benzalkonium-chloridu
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření: 28 dní

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá neprůhledná lahvička z polyethylenu střední hustoty určená pro aplikaci očních kapek se zatavenou LDPE kapací koncovkou a HDPE šroubovacím uzávěrem s pojistným kroužkem v krabici.

Velikost balení: 1, 3 nebo 6 lahviček s obsahem 5 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pełplińska 19
83-200 Starogard Gdański
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

64/180/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 5. 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 8. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 4. 2023