

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амиптифри 20 mg/ml + 5 mg/ml капки за очи, разтвор

Amitifree 20 mg/ml + 5 mg/ml eye drops, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 20 mg дорзоламид (dorzolamide) (под формата на дорзоламидов хидрохлорид: 22,26 mg) и 5 mg тимолол (timolol) (под формата на тимололов малеат: 6,83 mg).

Всяка капка (около 35 µl) съдържа 0,70 mg дорзоламид и 0,18 mg тимолол.

Всяка бутилка съдържа 5 ml разтвор (не по-малко от 105 капки).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капки за очи, разтвор

Бистър, безцветен, леко вискозен разтвор

pH: 5,0 - 6,0

Осмолалитет: 242-320 mOsmol/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Показан за лечение на повишено вътреочно налягане (ВОН) при пациенти с откритоъгълна глаукома или псевдоексфолиативна глаукома, когато монотерапията с локален бета-блокатор не е достатъчна.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката е една капка Амиптифри в (конюнктивалния сак на) засегнатото(ите) око(очи) два пъти дневно.

Ако се използва друго локално офталмологично средство, между приложението на Амиптифри и това средство трябва да има интервал поне от десет минути. Мазилата за очи трябва да се прилагат последни.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да измиват ръцете си преди употреба и да внимават опаковката да не влиза в контакт с окото или околните структури, тъй като това може да нарани окото (вж. указанията за употреба).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20170272
Разрешение №	72238 / 19-06-2026
BG/MA/MP -	
Одобрение №	



Пациентите трябва също така да бъдат инструктирани, че при неправилно използване е възможно разтворите за очи да се замърсят с често срещани бактерии, за които е известно, че могат да причинят очни инфекции. Употребата на замърсени разтвори може да доведе до сериозно увреждане на окото и последваща загуба на зрението.

Педиатрична популация

Ефикасността при педиатричните пациенти не е установена.

Безопасността при педиатричните пациенти на възраст под 2 години не е установена. (За информация относно безопасността при педиатричните пациенти на възраст от ≥ 2 до < 6 години вж. точка 5.1)

Начин на приложение

Очно приложение.

Медицински продукт Амптифри е стерилен разтвор, който не съдържа консервант.

Преди да започнете да прилагате капките за очи:

- При първо използване, преди да капнете една капка в окото, ще трябва най-напред да се упражните да използвате бутилката с капкомер, като я стиснете леко, за да капнете една капка във въздуха, далече от окото.
- Когато сте сигурни, че можете да капнете една капка в определеното време, изберете позиция, която намирате за най-удобна за приложението на капките (можете да седите, да лежите по гръб или да стоите пред огледалото).

Указания за употреба:

1. Преди да използвате това лекарство, измийте грижливо ръцете си.
2. Ако опаковката или бутилката са повредени, не използвайте лекарството.
3. При първо използване на лекарството развийте капачката, след като се уверите, че запечатаният пръстен на капачката не е счупен. Ще трябва да почувствате леко съпротивление, когато този пръстен за предпазване от фалшифициране се отчупи.
4. Ако предпазващият от фалшифициране пръстен е хлабав, го изхвърлете, тъй като той може да попадне в окото и да го нарани.
5. Наклонете главата си назад и внимателно издърпайте долния клепач надолу така, че да се образува джоб между окото и клепача. Трябва да се избягва контакт между върха на бутилката, окото, клепача или пръстите.
6. Стиснете внимателно бутилката по средата и капнете една капка в окото си. Моля запомнете, че може да изминат няколко секунди от стискането на бутилката до излизането на капката. Не стискайте прекалено силно. Ако не сте сигурни как да прилагате това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
7. Пациентът трябва да затвори окото си и да притисне вътрешния ъгъл на окото за около 2 минути. Това предотвратява разпространяването на лекарството в останалата част от тялото.
8. Избягвайте контакта между върха на бутилката и окото, клепачите или пръстите.
9. Ако е необходимо, повторете стъпките 5, 6 и 7 и за другото си око.
10. След употреба и преди да я затворите отново, бутилката трябва да се разклати веднъж в посока надолу, без да се докосва върха на капкомера, за да се отстрани остатъчната течност



от върха. Това е необходимо, за да се осигури освобождаването на следващите капки. След приложението завийте капачката на бутилката.

Ако някоя капка не достигне окото Ви, опитайте отново.

Системната абсорбция се намалява, ако се използва назолакримална оклузия или клепащите се затворят за 2 минути. Това може да доведе до намаляване на системните нежелани ефекти и повишение на локалното действие.

4.3 Противопоказания

Амиптифри е противопоказан при пациенти с:

- реактивни заболявания на дихателните пътища, включително бронхиална астма или анамнеза за бронхиална астма, или тежка хронична обструктивна белодробна болест
- синусова брадикардия, синдром на болния синусов възел, синоатриален блок, атриовентрикуларен блок от втора или трета степен, който не се контролира с пейсмейкър, изявена сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок
- тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) или хиперхлоремична ацидоза
- свръхчувствителност към едно от или и към двете активни вещества, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Изброените по-горе противопоказания се определят от съставките и не са специфични за комбинацията.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции от страна на сърдечносъдовата/дихателната система

Както и други локално прилагани офталмологични продукти, тимолол има системна абсорбция. Поради бета-адренергичната съставка, каквато е тимолол, могат да се развият същите типове сърдечносъдови, белодробни и други нежелани реакции, както при приложение на системни бета-блокери. Честотата на системните нежелани лекарствени реакции след локално офталмологично приложение е по-ниска, отколкото при системно приложение. За намаляване на системната абсорбция вижте точка 4.2.

Сърдечни нарушения:

При пациенти със сърдечносъдови заболявания (напр., коронарна болест на сърцето, ангина на Принцметал и сърдечна недостатъчност) и артериална хипотония лечението с бета-блокери трябва да бъде обмислено внимателно и да се има предвид възможността за лечение с други активни субстанции. Пациентите със сърдечносъдови заболявания трябва да са под наблюдение за признаци на влошаване на тези заболявания и нежелани реакции.

Поради негативния си ефект върху проводното време, бета-блокерите трябва да се предписват само с повишено внимание при пациенти със сърдечен блок от първа степен.

Съдови нарушения:

Пациентите с тежки периферни циркулаторни нарушения/заболявания (напр., тежки форми на болест на Рейно или синдром на Рейно) трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Респираторни нарушения:

При пациенти с астма има съобщения за респираторни нежелани реакции, включително и смърт в резултат на бронхоспазм, след приложение на някои офталмологични бета-блокери. Амиптифри трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с лека/умерено тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и само ако потенциалната полза надвишава потенциалния риск.



Чернодробно увреждане

Дорзоламид/тимолол 20 mg/ml + 5 mg/ml, капки за очи, разтвор, не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане и следователно трябва да се използва с повишено внимание при такива пациенти.

Имунология и свръхчувствителност

Както и други локално прилагани офталмологични продукти, този лекарствен продукт може да има системна абсорбция. Дорзоламид съдържа сулфонамидна група, каквато има и в сулфонамидните продукти. Поради това при локалното му приложение могат да се развият същите нежелани реакции, както и при системно приложение на сулфонамиди, включително тежки реакции като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Ако се появят признаци на сериозни нежелани реакции или свръхчувствителност, спрете приложението на този продукт.

При приложението на дорзоламид/тимолол 20 mg/ml + 5 mg/ml, капки за очи, разтвор, са наблюдавани локални нежелани реакции от страна на очите, сходни с наблюдаваните при приложение на дорзоламидов хидрохлорид, капки за очи. Ако се развият такива реакции, трябва да се обмисли спиране на лечението с Амиптифри.

Докато приемат бета-блокери, пациентите с анамнеза за атопия или тежка анафилактична реакция към различни алергени могат да бъдат с повишена реактивност, когато отново имат контакт с такива алергени, и да не се повлияят от обичайните дози адреналин, използвани за лечение на анафилактични реакции.

Пациенти с анамнеза за контактна свръхчувствителност към сребро не трябва да използват този продукт, тъй като капките могат да съдържат следи от сребро от бутилката.

Съпътстващо лечение

При приложение на тимолол при пациенти, които вече приемат системен бета-блокер, ефектът върху вътреочното налягане или известните ефекти на системната бета-блокада могат да бъдат потенцирани. При тези пациенти отговорът на лечението трябва да се следи стриктно. Не се препоръчва едновременната употреба на два локални бета-блокери (вж. точка 4.5).

Не се препоръчва едновременната употреба на дорзоламид и перорални карбоанхидразни инхибитори.

Спиране на лечението

Както при лечение със системни бета-блокери, ако се налага спиране на офталмологичния продукт тимолол при пациенти с коронарна болест на сърцето, то лечението трябва да се спира постепенно.

Допълнителни ефекти на бета-блокадата

Хипогликемия/диабет:

Бета-блокерите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти, които са склонни към спонтанно развитие на хипогликемия или при пациенти с нестабилен диабет, понеже могат да маскират признаците и симптомите на острата хипогликемия.

Бета-блокерите могат също да маскират признаците на хипертиреоидизъм. Внезапното спиране на лечението с бета-блокери може да предизвика влошаване на симптомите.

Заболявания на роговицата:

Офталмологичните бета-блокери могат да предизвикат сухота в очите. Пациентите със заболявания на роговицата трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.



Хирургична анестезия:

Офталмологичните бета-блокери могат да потиснат системните бета-агонистични ефекти, например, на адреналина. Ако пациентът получава тимолол, анестезиологът трябва да бъде предупреден за това.

Лечението с бета-блокери може да влоши симптомите на миастения гравис.

Допълнителни ефекти от инхибирането на карбоанхидразата

Лечението с перорални инхибитори на карбоанхидразата е свързано с уролитиаза вследствие на нарушения на алкално-киселинното равновесие, особено при пациенти с анамнеза за нефролитиаза. Въпреки че при приложение на продукта (запазена формула) не са наблюдавани отклонения в алкално-киселинното равновесие, има нечести съобщения за уролитиаза. Тъй като в състава на Амиптифри влиза локален инхибитор на карбоанхидразата, който има системна абсорбция, по време на употребата на този лекарствен продукт пациентите с анамнеза за нефролитиаза може да са с повишен риск за развитие на уролитиаза.

Други

Лечението на пациенти с остра закритоъгълна глаукома изисква и други терапевтични интервенции в допълнение към средствата, понижаващи вътреочното налягане. Този лекарствен продукт не е проучван при пациенти с остра закритоъгълна глаукома.

При пациенти с предшестващи хронични роговични дефекти и/или анамнеза за вътреочни операции има съобщения за роговичен оток и необратима роговична декомпенсация по време на употребата на дорзоламид. При пациенти с нисък брой на ендотелните клетки съществува повишен риск за развитие на оток на лигавицата. При предписване на Амиптифри на пациенти от тази група трябва да се вземат предпазни мерки.

При прилагане на лекарства, потискащи продукцията на вътреочна течност (напр., тимолол, ацетазоламид) след филтрационни процедури, има съобщения за отлепване на хориоидеята. Както и при приложение на други лекарства за лечение на глаукома, има съобщения за отслабване на отговора към офталмологичния тимололов малеат след продължителна употреба при някои пациенти. В клинични проучвания обаче, в които са проследявани 164 пациенти в продължение на поне три години, след първоначалното стабилизиране не са установени значими разлики в средното вътреочно налягане.

Използване на контактни лещи

Дорзоламид/тимолол 20 mg/ml + 5 mg/ml, капки за очи, разтвор, не е проучван при пациенти, които носят контактни лещи.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да свалят контактните лещи от очите си преди приложението на продукта и да чакат поне 15 минути, преди да си ги сложат отново.

Педиатрична популация

Вижте точка 5.1

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за специфичните медицински взаимодействия с Амиптифри.

В клинично проучване дорзоламид/тимолол 20 mg/ml + 5 mg/ml, капки за очи, разтвор, е използван едновременно със следните системни лекарства, без данни за нежелани лекарствени взаимодействия: АСЕ-инхибитори, калциеви антагонисти, диуретици, нестероидни противовъзпалителни средства, включително аспирин, и хормони (напр. естроген, инсулин, тироксин).

Съществува вероятност за синергизъм, водещ до хипотония и/или изразена брадикардия, когато офталмологичен разтвор на бета-блокери се използва едновременно с перорални калциеви антагонисти, катехоламин-изчерпващи лекарства или бета-блокери, антиаритмични лекарства



(включително амиодарон), сърдечни гликозиди, парасимпатикомиметици, гванетидин, наркотични вещества и инхибитори на моноаминооксидазата (MAO).

Има съобщения за потенциране на системните прояви на бета-блокадата (напр. понижена сърдечна честота, депресия) при едновременно прием на инхибитори на CYP2D6 (напр., хинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимолол.

Въпреки че продуктът (запазена формула) сам по себе си оказва само слаб ефект или не оказва никакъв ефект върху диаметъра на зеницата, има спорадични съобщения за мидриаза в резултат на едновременно приложение на офталмологични бета-блокери и адреналин (епинефрин).

Бета-блокерите могат да потенцират хипогликемичния ефект на противодиабетните средства.

Пероралните бета-блокери могат да подсилят рибавинд-хипертонията при спиране на приема на клонидин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Амиптифри не трябва да се прилага по време на бременност.

Дорзоламид

Липсват достатъчно клинични данни за експозиция по време на бременност. При зайци дорзоламид има тератогенен ефект при токсични за майката дози (вж. точка 5.3).

Тимолол

Няма достатъчно данни за употребата на тимолол при бременни жени. Тимолол не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако това не е безусловно необходимо. За намаляване на системната абсорбция вижте точка 4.2.

Епидемиологичните проучвания при перорално приложение на бета-блокери не показват наличие на малформативни ефекти, но показват риск за вътрематочно забавяне на растежа. Освен това, при новородените са наблюдавани признаци и симптоми на бета-блокада (напр., брадикардия, артериална хипотония, респираторен дистрес и хипогликемия), ако преди раждането са прилагани бета-блокери. Ако този лекарствен продукт се прилага преди раждането, новороденото трябва да е под строг контрол през първите дни от живота му.

Кърмене

Не е известно дали дорзоламид се отделя в майчиното мляко. При кърмещи плъхове, получаващи дорзоламид, е установено забавяне в наддаването на тегло на потомството. Бета-блокерите се отделят в кърмата. Въпреки това, при терапевтичните дози на тимолол в капките за очи, няма вероятност в кърмата да присъстват достатъчни количества, които да предизвикат клинични симптоми на бета-блокада при новородените. За намаляване на системната абсорбция вижте точка 4.2. Ако се налага лечение с Амиптифри, кърменето не се препоръчва.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Възможните нежелани реакции, като замъглено зрение, могат да повлияят способността за шофиране и/или работа с машини при някои пациенти.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В клинично проучване на дорзоламид/тимолол 20 mg/ml + 5 mg/ml, капки за очи, разтвор, наблюдаваните нежелани реакции са били сходни със съобщаваните преди това при продукта на дорзоламидов хидрохлорид и/или тимололов малеат, съдържащ консервант.



По време на клинични проучвания 1035 пациенти са лекувани с лекарствена форма на дорзоламидов хидрохлорид и тимололов малеат, съдържаща консервант. При приблизително 2,4% от всички пациенти лечението с дорзоламидов хидрохлорид и тимололов малеат в лекарствена форма, съдържаща консервант, е преустановено поради локални нежелани реакции от страна на очите; при приблизително 1,2% от всички пациенти лечението е преустановено поради локални нежелани реакции от страна на очите, предполагащи алергия или свръхчувствителност (като възпаление на клепачите и конюнктивит).

В двойномаскирано, сравнително проучване при многократно приложение е установено, че дорзоламидовият хидрохлорид и тимололовият малеат (в лекарствена форма без консервант) има сходен профил на безопасност с дорзоламидовия хидрохлорид и тимололовия малеат (в лекарствена форма, съдържаща консервант).

Както и други локално прилагани офталмологични лекарства, тимолол се абсорбира в системното кръвообращение. Това може да причини нежелани реакции, сходни с тези при приложение на системни бета-блокери. Честотата на системните нежелани лекарствени реакции след приложение на локални офталмологични продукти е по-ниска, отколкото при системно приложение.

По време на клиничните проучвания или през постмаркетинговия период са съобщавани следните нежелани реакции при приложение на дорзоламидов хидрохлорид и тимололов малеат в лекарствена форма без консервант, или на някой от компонентите:
[Много чести: ($\geq 1/10$), Чести: ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Нечести: ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и Редки: ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)]

Системно-органични класове (MedDRA)	Лекарствена форма	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота**
Нарушения на имунната система	<u>Дорзоламидов хидрохлорид и тимололов малеат във форма без консервант</u>				признаци и симптоми на системни алергични реакции, включително ангиоедем, уртикария, сърбеж, обрив, анафилаксия	
	<u>Тимололов малеат, капки за очи, разтвор</u>				признаци и симптоми на алергични реакции, включително ангиоедем, уртикария, локализиран и генерализиран обрив, анафилаксия	сърбеж
Нарушения на метаболизма и храненето	<u>Тимололов малеат, капки за очи, разтвор</u>					хипогликемия
Психични нарушения	<u>Тимололов малеат, капки за очи, разтвор</u>			депресия*	безсъние*, кошмари*, загуба на паметта	халюцинация
Нарушения на нервната система	<u>Дорзоламидов хидрохлорид, капки за очи, разтвор</u>		главоболие*		замайване*, парестезии*	



	<u>Тимололов малеат, капки за очи, разтвор</u>		главоболне*	замайване*, синкоп*	парестезии*, влошаване на признаците и симптомите на миастения гравис, понижено либидо*, мозъчно-съдов инцидент*, мозъчна исхемия	
Нарушения на очите	<u>Дорзолаамидов хидрохлорид и тимололов малеат във форма без консервант</u>	парене и смъдене	конюнктивна инфекция, замъглено зрение, ерозии на роговицата, сърбеж в очите, сълзене			
	<u>Дорзолаамидов хидрохлорид, капки за очи, разтвор</u>		Възпаление на клепачите*, дразнене на клепачите*	иридоцикли т*	дразнене, включително зачервяване*, болка*, образуване на крусти по клепачите*, преходна миопия (която отзвучава след спиране на лечението), оток на роговицата*, хипотония на очната ябълка*, отлепване на хориондеята (след филтрационна хирургия)*	усещане за чуждо тяло в окоото, фотофобия
	<u>Тимололов малеат, капки за очи, разтвор</u>		признаци и симптоми на дразнене на очите, включителн о блефарит*, кератит*, понижена чувствителн ост на роговицата и сухота в очите*	зрителни нарушения, включителн о промени в рефракцията (в някои случаи поради спиране на миотичната терапия)*	птоза, диплопия, отлепване на хориондеята след филтрационна хирургия* (вж. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, 4.4)	сърбеж, сълзене, зачервяване, замъглено виждане, ерозии на роговицата
Нарушения на ухото и лабиринта	<u>Тимололов малеат, капки за очи, разтвор</u>				тинитус*	
Сърдечни нарушения	<u>Тимололов малеат, капки за очи, разтвор</u>			брадикардия*	болка в гърдите*, палпитации*, оток*, аритмия*, застойна сърдечна недостатъчност*, спиране на сърцето*, сърдечен блок	атрио- вентрикуларен блок, сърдечна недостатъчност



	<u>Дорзоламидов</u> <u>хидрохлорид,</u> <u>капки за очи,</u> <u>разтвор</u>					сърцебиене, тахикардия
Съдови нарушения	<u>Тимололов</u> <u>малеат, капки</u> <u>за очи, разтвор</u>				артериална хипотония*, клаудикацио, феномен на Рейно*, студени ръце и крака*	
	<u>Дорзоламидов</u> <u>хидрохлорид,</u> <u>капки за очи,</u> <u>разтвор</u>					хипертония
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения	<u>Дорзоламидов</u> <u>хидрохлорид и</u> <u>тимололов</u> <u>малеат във</u> <u>форма без</u> <u>консервант</u>		синусит		задух, дихателна недостатъчност, ринит, рядко бронхоспазъм	
	<u>Дорзоламидов</u> <u>хидрохлорид,</u> <u>капки за очи,</u> <u>разтвор</u>				епистаксис*	диспнея
	<u>Тимололов</u> <u>малеат, капки</u> <u>за очи, разтвор</u>			диспнея*	бронхоспазъм (предимно при пациенти със съществуващо спастично заболяване)*, дихателна недостатъчност, кашлица*	
Стомашно- чревни нарушения	<u>Дорзоламидов</u> <u>хидрохлорид и</u> <u>тимололов</u> <u>малеат във</u> <u>форма без</u> <u>консервант</u>	дисгеузия				
	<u>Дорзоламидов</u> <u>хидрохлорид,</u> <u>капки за очи,</u> <u>разтвор</u>		гадене*		дразнене на гърлото, сухота в устата*	
	<u>Тимололов</u> <u>малеат, капки</u> <u>за очи, разтвор</u>			гадене*, диспепсия*	диария, сухота в устата*	дисгеузия, болки в корема, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<u>Дорзоламидов</u> <u>хидрохлорид и</u> <u>тимололов</u> <u>малеат във</u> <u>форма без</u> <u>консервант</u>				контактен дерматит, синдром на Стивънс- Джонсън, токсична епидермална некролиза	
	<u>Дорзоламидов</u> <u>хидрохлорид,</u> <u>капки за очи,</u> <u>разтвор</u>				обрив*	



	<u>Тимололов малеат, капки за очи, разтвор</u>				алопеция*, псориазиформен обрив или обостряне на псориазис*	кожен обрив
Нарушения на мускулно- скелетната и съединителната тъкан	<u>Тимололов малеат, капки за очи, разтвор</u>				системен лупус еритематозус	миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<u>Дорзоламидов хидрохлорид и тимололов малеат във форма без консервант</u>			уролитиаза		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	<u>Тимололов малеат, капки за очи, разтвор</u>				болест на Пейрони*, понижено либидо	сексуална дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<u>Дорзоламидов хидрохлорид, капки за очи, разтвор</u>		астения/умо ра*			
	<u>Тимололов малеат, капки за очи, разтвор</u>			астения/умо ра*		

*Тези нежелани реакции са наблюдавани и при приложение на дорзоламидов хидрохлорид и тимололов малеат в лекарствена форма с консервант по време на постмаркетинговия период.

**Допълнителни нежелани реакции са наблюдавани при употребата на други офталмологични бета-блокери и е възможно да се развият и при дорзоламидов хидрохлорид и тимололов малеат в лекарствена форма без консервант.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

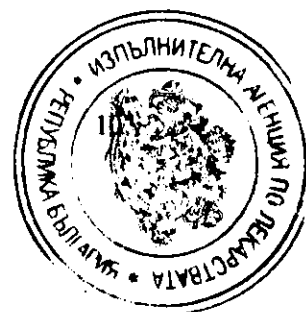
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Липсват данни по отношение на свръхдозирание, поради случайно или умишлено поглъщане от хора на дорзоламидов хидрохлорид и тимололов малеат в лекарствена форма с консервант или на дорзоламидов хидрохлорид и тимололов малеат в лекарствена форма без консервант.

Симптоми

Има съобщения за предозиране по невнимание на офталмологичен разтвор на тимололов малеат, което води до развитие на системни ефекти, сходни с наблюдаваните при предозиране на системни бета-блокери, като например замаяване, главоболие, задух, брадикардия, бронхоспазм и спиране на сърцето. Най-честите признаци и симптоми, които могат да се



очакват при предозиране на дорзоламид, са електролитни нарушения, развитие на ацидоза и евентуално ефекти от страна на централната нервна система.

Данните относно случайно или умишлено предозиране на дорзоламидов хидрохлорид при хора са ограничени. При поглъщане през устата има съобщения за сомнолентност. При локално приложение има съобщения за следните ефекти: гадене, замаяване, главоболие, умора, необичайни сънища и дисфагия.

Лечение

Лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Трябва да се следят нивата на серумните електролити (особено на калия) и pH на кръвта. Проучванията показват, че тимолол не се диализира лесно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиглаукомни препарати и миотици, бета-блокери, тимолол, комбинации, АТС код: S01E D51

Механизъм на действие

Амиптифри се състои от два компонента: дорзоламидов хидрохлорид и тимололов малеат. Всеки един от тези компоненти понижава повишеното вътреочно налягане чрез потискане на секрецията на вътреочна течност, но постига това по различен механизъм.

Дорзоламидовият хидрохлорид е мощен инхибитор на човешката карбоанхидраза II. Инхибирането на карбоанхидразата в цилиарните израстъци на окото намалява продукцията на вътреочна течност, вероятно чрез забавяне на образуването на бикарбонатни йони, което води до последващо ограничаване на транспорта на натрий и вода. Тимололовият малеат е неселективен бета-адренергичен блокер. За момента точният механизъм на действие, по който тимололовият малеат намалява вътреочното налягане, не е напълно изяснен, макар флуоресциновото и тонографските изследвания да говорят, че основното му действие се изразява в намаляване на образуването на вътреочна течност. В някои проучвания обаче се отбелязва леко увеличаване на оттичането. Комбинираният ефект на тези две средства води до по-голямо понижаване на вътреочното налягане (ВОН) в сравнение с това, което се постига при прилагане на всяка една от двете съставки поотделно.

След локално приложение Амиптифри намалява повишеното вътреочно налягане, без значение дали то е свързано с глаукома. Повишеното вътреочно налягане е значим рисков фактор в патогенезата на увреждането на зрителния нерв и загубата на зрително поле при глаукома. Този лекарствен продукт намалява вътреочното налягане, без да предизвиква честите нежелани ефекти на миотиците, като нощна слепота, спазъм на акомодацията и свиване на зениците.

Фармакодинамични ефекти

Клинични ефекти

Проведени са клинични проучвания с продължителност до 15 месеца, за да се сравни ефектът на дорзоламидовия хидрохлорид и тимололовия малеат (в лекарствена форма с консервант) при приложение два пъти дневно (сутрин и вечер), по отношение на понижаване на вътреочното налягане с ефектите на поотделно и едновременно прилагани тимолол 0,5% и дорзоламид 2,0% при пациенти с глаукома или повишено очно налягане, за които комбинираното лечение е преценено като удачно в изследванията. В това число влизат както нелекувани пациенти, така и пациенти, при които с тимолол като монотерапия не е постигнат достатъчен контрол. Повечето пациенти са лекувани с монотерапия с локален бета-блокер преди включване в проучването. Анализът на комбинираните проучвания показва, че дорзоламидовият хидрохлорид и тимололовият малеат (в лекарствена форма с консервант) при приложение два



пъти дневно имат по-голям ефект по отношение на понижаването на вътреочното налягане от този за монотерапията както с дорзоламид 2% три пъти дневно, така и с тимолол 0,5% два пъти дневно. Ефектът на дорзоламидовия хидрохлорид и тимололовия малеат (в лекарствена форма с консервант) при приложение два пъти дневно по отношение на понижаването на вътреочното налягане е еквивалентен на този на едновременното приложение на дорзоламид два пъти дневно и тимолол два пъти дневно. Ефектът на дорзоламидовия хидрохлорид и тимололовия малеат (в лекарствена форма с консервант) при приложение два пъти дневно по отношение на понижаване на вътреочното налягане е доказан чрез измерване на вътреочното налягане в различни часове на деня, като при дългосрочно приложение този ефект се запазва. При активно контролирано, паралелно, двойно маскирано проучване при 261 пациенти с повишено вътреочно налягане ≥ 22 mmHg в едното или в двете очи, дорзоламидовият хидрохлорид и тимололовият малеат (в лекарствена форма без консервант) имат понижаваш вътреочното налягане ефект, еквивалентен на този от дорзоламидовия хидрохлорид и тимололовия малеат (в лекарствена форма с консервант). Профилът на безопасност на дорзоламидовия хидрохлорид и тимололовия малеат (в лекарствена форма без консервант) е сходен на този на дорзоламидовия хидрохлорид и тимололовия малеат (в лекарствена форма с консервант).

Педиатрична популация

Проведено е тримесечно контролирано проучване с главна цел документиране на безопасността на 2%-ния офталмологичен разтвор на дорзоламидов хидрохлорид при деца на възраст под 6 години. В това отворено проучване 30 пациенти на възраст под 6 години и по-голяма или равна на 2 години, при които вътреочното налягане не е било контролирано в достатъчна степен при монотерапия с дорзоламид или тимолол, са получавали дорзоламидов хидрохлорид и тимололов малеат (в лекарствена форма с консервант). Ефикасността при тези пациенти не е установена. В тази малка група пациенти приложението два пъти дневно на дорзоламидов хидрохлорид и тимололов малеат (в лекарствена форма с консервант) като цяло е било добре понесено, като 19 пациенти са завършили проучването, а 11 са отпаднали поради операция, промяна на лечението или поради друга причина.

5.2 Фармакокинетични свойства

Дорзоламидов хидрохлорид

За разлика от пероралното приложение на инхибитори на карбоанхидразата, локалното приложение на дорзоламидовия хидрохлорид позволява на активното вещество да упражни ефектите си директно в окото при значимо по-ниска доза и следователно по-ниска системна експозиция. В клиничните проучвания това води до понижаване на вътреочното налягане без алкално-киселинните или електролитни нарушения, характерни за пероралните инхибитори на карбоанхидразата.

При локално приложение дорзоламид достига системното кръвообращение. За да се оцени потенциалът за системно инхибиране на карбоанхидразата след локално приложение, са измерени концентрациите на активното вещество и метаболитите му в еритроцитите (червените кръвни клетки) и плазмата, както и инхибирането на еритроцитната карбоанхидраза. При продължително приложение дорзоламид кумулира в еритроцитите в резултат на селективно свързване към карбоанхидраза-II, като в плазмата концентрацията на свободното активно вещество се поддържа изключително ниска. Изходното активно вещество образува един N-дезетил метаболит, който е по-слаб инхибитор на карбоанхидраза-II в сравнение с изходното активно вещество, но инхибира и един от по-слабо активните изоензими (карбоанхидраза-I). Този метаболит също кумулира в еритроцитите, където се свързва предимно с карбоанхидраза-I. Дорзоламид се свързва с плазмените протеини в умерена степен (приблизително 33%). Дорзоламид се отделя основно непроменен с урината; метаболитът му също се отделя с урината. След преустановяване на приема еритроцитите се очистват от дорзоламид нелинейно, което води до първоначално бързо намаляване на концентрацията на активното вещество, последвано от по-бавна фаза на елиминация с полуживот около четири месеца.



При перорално приложение на дорзоламид с цел симулиране на максимална системна експозиция след дългосрочно локално приложение в окото, стационарно състояние се постига в рамките на 13 седмици. В стационарно състояние в плазмата на практика няма свободно активно вещество или метаболит; инхибирането на карбоанхидразата в еритроцитите е по-слабо изразено от очакваното, което е необходимо за оказване на фармакологичен ефект върху бъбречната функция или дишането. Сходни фармакокинетични резултати са получени след продължително локално приложение на дорзоламидов хидрохлорид. Въпреки това, някои възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност (изчислен креатининов клирънс 30-60 ml/min) са с по-висока концентрация на метаболита в еритроцитите, но без значими разлики в инхибирането на карбоанхидразата и без клинично значими системни нежелани ефекти, които могат да се отдадат пряко на тази находка.

Тимололов малеат

При проучване на плазмената концентрация на активното вещество при шест участници е определена системната експозиция на тимолол при двукратно дневно локално приложение на 0,5% тимололов малеат, разтвор за очи. Средната пикова плазмена концентрация след сутрешно приложение е 0,46 ng/ml, а след вечерно приложение е 0,35 ng/ml.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Очните и системните профили за безопасност на отделните компоненти са добре известни.

Дорзоламид

При зайци, на които е прилаган дорзоламид в токсични за майката дози, свързани с метаболитна ацидоза, са наблюдавани малформации на телата на прешлените.

Тимолол

Проучванията върху животни не показват наличие на тератогенен ефект.

Освен това не са наблюдавани нежелани ефекти от страна на очите при животни, на които са прилагани локално разтвор за очи дорзоламидов хидрохлорид и тимололов малеат, нито при такива, на които дорзоламидов хидрохлорид и тимололов малеат са прилагани заедно.

Проучванията *in vitro* и *in vivo* на всяка една от съставките не показват наличие на мутагенен потенциал. Поради това, при прилагане на Амиптифри в терапевтични дози не се очаква особен риск за хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хидроксиетилцелулоза 6400-11900 mPa·s

Манитол

Натриев цитрат

Натриев хидроксид (за корекция на pH)

Вода за инъекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

Срокът на годност на този продукт след първото отваряне на бутилката е 90 дни.



За условията за съхранение на продукта след първото отваряне на бутилката, вижте точка 6.4.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Доказана е химична и физична стабилност при употреба в продължение на 90 дни при 25 ± 2°C. От микробиологична гледна точка, след като е отворен, продуктът може да се съхранява в продължение на максимум 90 дни при температура под 25°C. При други времена и условия на съхранение по време на употребата носи отговорност потребителят.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковката се състои от бяла бутилка от полиетилен с ниска плътност (5 ml) с многодозов апликатор капкомер от полиетилен с висока плътност, което предотвратява обратното замърсяване на съдържанието благодарение на силиконова клапанна система и връщане на филтриран въздух в бутилката, предпазваща от фалшифициране капачка на винт от полиетилен с висока плътност и картонена кутия.

Всяка бутилка съдържа 5 ml разтвор (не по-малко от 105 капки).

1 x 5 ml

3 x 5 ml

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA
19 Pelplińska Street
83-200 Starogard Gdański
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. №: 20170272

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 07.09.2017

Дата на последно подновяване: 29.11.2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

