

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Amiptic 20 mg/5 mg/ml acu pilieni, šķīdums

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml satur 20 mg dorzolamīda (*Dorzolamidum*) (dorzolamīda hidrohlorīda veidā) un 5 mg timolola (*Timololum*) (timolola maleāta veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: katrs acu pilienu šķīduma ml satur 0,075 mg benzalkonija hlorīda.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Acu pilieni, šķīdums.

Caurspīdīgs, nedaudz viskozs, bezkrāsains ūdens šķīdums.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Amiptic indicēts paaugstināta intraokulārā spiediena (IOS) ārstēšanai pacientiem ar atvērta kakta glaukomu vai pseidoekfoliatīvu glaukomu, ja monoterapija ar lokāli lietojamiem bēta blokatoriem nav pietiekama.

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

##### Devas

Deva ir pa vienam Amiptic pilienam slimajā(-ās) acī(-īs) (konjunktīvas maisā) divas reizes dienā.

Ja lieto citus vietēji lietojamus oftalmoloģiskos līdzekļus, tos jālieto ar vismaz desmit minūšu starplaiku.

Pacientiem jānorāda, ka pirms zāļu lietošanas ir jānomazgā rokas un jāvairās ar pudelītes pilinātāja galu pieskarties acij vai apkārtējiem audiem.

Lai nodrošinātu precīzu devu, pilinātāja galu nedrīkst paplašināt.

Pacientiem arī jānorāda, ka acu pilienos, ja ar tiem nepareizi apietas, var savairoties bieži sastopamas baktērijas, kas, kā zināms, izraisa acu infekcijas. Piesārņota šķīduma lietošana var izraisīt nopietnu acs bojājumu, un sekas var būt redzes zudums.

Pacienti jāinformē par pareizu apiešanos ar Amiptic acu pilieniem.

*Lietošanas veids*

1. Pirms zāļu pirmās lietošanas reizes aizsargsakausējumam uz pudelītes kakliņa jābūt nebojātam. Neatvērtai pudelītei ir atstarpe starp pudelīti un vāciņu.
2. Jānoņem pudelītes vāciņš.
3. Pacienta galva jāatliec un maigi jāatvelk apakšējais plakstiņš, lai rastos neliela sprauga starp plakstiņu un aci.
4. Pudelīte jāapgriež otrādi un jāsaspiež, kamēr acī iepil viens piliens. ACIJ UN PLAKSTIŅAM NEDRĪKST PIESKARTIES AR PILINĀTĀJA GALU.
5. Aizveriet acis un ar pirkstu 2 minūtes spiediet uz acs iekšējā kaktiņa. Tas palīdz apturēt zāles no iekļūšanas pārējā organismā.
6. 3., 4. un 5. punktā norādītās darbības jāatkārto otrā acī, ja tas nepieciešams.
7. Uzreiz pēc lietošanas jāuzliek vāciņš un pudelīte jāaiztaisa.

Ja piliens netrāpa acī, ir jāmēģina vēlreiz.

Lietojot nazolakrimālo oklūziju vai aizverot plakstiņus 2 minūtes, sistēmiskā uzsūkšanās samazinās. Tas var izraisīt sistēmisko blakusparādību samazināšanos un lokālās iedarbības pastiprināšanos.

*Pediātriskā populācija*

Efektivitāte bērnu vecuma pacientiem nav pierādīta.

Drošums, lietojot bērniem līdz divu gadu vecumam, nav pierādīts. (Informāciju par drošumu  $\geq 2$  un  $< 6$  gadus veciem bērniem skatīt 5.1. apakšpunktā).

**4.3. Kontrindikācijas**

Amitpic kontrindicēts pacientiem ar:

- reaktīvu elpceļu slimību, tai skaitā bronhiālo astmu vai bronhiālo astmu anamnēzē, vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību;
- sinusa bradikardiju, sinusa mezgla vājuma sindromu, sinuatriālo blokādi, otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāro blokādi, kas netiek kontrolēta ar kardiostimulatoru. Manifesta sirds mazspēja, kardiogēns šoks;
- smagiem nieru darbības traucējumiem ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) vai hiperhlorēmisku acidozi;
- paaugstinātu jutību pret aktīvām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Iepriekš minētais attiecas uz atsevišķajām aktīvajām vielām un nav raksturīgs tikai kombinētajam preparātam.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā***Kardiovaskulāras/elpošanas orgānu sistēmas reakcijas*

Tāpat kā citi vietēji lietojamie oftalmoloģiskie līdzekļi, dorzolamīds/timolols uzsūcas sistēmiski. Sastāvā esošā bēta adrenergiskā līdzekļa timolola dēļ iespējamas tāda paša veida kardiovaskulāras, plaušu un citas nevēlamās blakusparādības (turpmāk - NBP) kā tās, kas novērotas sistēmisko bēta adrenerģisku blokatoru lietošanas gadījumā. Sistēmisko NBP sastopamība pēc vietēji lietojamo oftalmoloģisko līdzekļu lietošanas ir mazāka nekā pēc sistēmiskas lietošanas. Par sistēmiskas uzsūkšanās mazināšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

*Sirds funkcijas traucējumi*

Pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām (piemēram, koronāro sirds slimību, Princmetala stenokardiju un sirds mazspēju) un, hipotensiju kritiski jāizvērtē bēta blokatoru lietošana un jāapsver ārstēšana ar citām aktīvajām vielām. Pacienti ar kardiovaskulāru slimību jāuzrauga, vai neparādās slimības vai nevēlamo blakusparādību pastiprināšanās pazīmes.

Negatīvās ietekmes dēļ uz vadīšanas laiku pacientiem ar pirmās pakāpes sirds blokādi bēta blokatori jālieto uzmanīgi.

#### *Asinsvadu sistēmas traucējumi*

Pacienti ar smagiem perifērās asinsrites traucējumiem (piemēram, smagām Reino slimības vai Reino sindroma formām) ārstēšana jāveic piesardzīgi.

#### *Elpošanas sistēmas traucējumi*

Pacientiem ar astmu pēc dažu bēta blokatoru oftalmoloģisko preparātu lietošanas ziņots par respiratorām reakcijām, piemēram, par nāvi bronhu spazmu dēļ.

Amitpic uzmanīgi lietojams pacientiem ar vieglu/vidēji smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS) un tikai tad, ja iespējamais guvums atsvēr potenciālo risku.

#### *Vienlaicīga terapija*

Timololu lietojot pacientiem, kuri jau saņem sistēmisku bēta blokatoru, ietekme uz intraokulāro spiedienu vai zināmā sistēmiskā bēta blokādes ietekme var pastiprināties. Šo pacientu atbildes reakcija rūpīgi jāuzrauga. Nav ieteicams lietot divus vietējas iedarbības bēta adrenoblokatorus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Dorzolamīda lietošana vienlaikus ar perorāliem karboanhidrāzes inhibitoriem nav ieteicama.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Dorzolamīda/timolola acu pilienu lietošana pacientiem ar traucētu aknu darbību nav pētīta, tāpēc šīs zāles šādiem pacientiem jālieto uzmanīgi.

#### *Anafilaktiskas reakcijas*

Tāpat kā citi vietēji lietojamie oftalmoloģiskie līdzekļi, arī šīs zāles var uzsūkties sistēmiski.

Dorzolamīds: Zāļu sastāvā esošais dorzolamīds ir sulfonamīds. Tāpēc vietējas lietošanas gadījumā iespējamas tāda paša veida nevēlamās blakusparādības kā sistēmiskas sulfonamīdu lietošanas gadījumā, ieskaitot smagas reakcijas, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisku epidermas nekrolīzi. Ja rodas smagas reakcijas vai paaugstinātas jutības pazīmes, pārtrauciet šo zāļu lietošanu.

Vietējas nevēlamās blakusparādības acīs, kas līdzinās dorzolamīda hidrohlorīda acu pilienu nevēlamām blakusparādībām, novērotas arī dorzolamīda/timolola acu pilienu šķīduma lietošanas gadījumā. Ja rodas šādas reakcijas, jāapsver Amitpic lietošanas pārtraukšana.

Timolols: bēta blokatoru lietošanas laikā pacienti, kuriem anamnēzē ir atopija vai smaga anafilaktiska reakcija pret dažādiem alergēniem, var izteiktāk reaģēt pret atkārtotu saskari ar šādiem alergēniem, un parastā adrenalīna deva, ko lieto anafilaktisku reakciju ārstēšanai, var neiedarboties.

#### *Terapijas pārtraukšana*

Tāpat kā sistēmiski lietojamo bēta blokatoru lietošanas gadījumā, ja ir jāpārtrauc oftalmoloģiskā timolola lietošana pacientiem ar koronāro sirds slimību, tas jā dara pakāpeniski.

#### *Bēta blokādes papildu ietekme*

##### *Hipoglikēmija/cukura diabēts*

Bēta blokatori uzmanīgi lietojami pacientiem, kuriem iespējama spontāna hipoglikēmija, vai pacientiem ar labilu cukura diabētu, jo bēta blokatori var maskēt akūtas hipoglikēmijas simptomus.

Bēta blokatori var arī maskēt hipertireozes pazīmes. Pēkšņa ārstēšanas pārtraukšana ar bēta blokatoriem var izraisīt simptomu pastiprināšanos.

*Radzenes slimības:*

Oftalmoloģiski β blokatori var izraisīt acu sausumu. Pacienti ar radzenes slimībām jāārstē uzmanīgi.

*Anestēzija ķirurģijā:*

β blokatori oftalmoloģiskos preparātos var bloķēt sistēmisko β agonistu, piemēram, adrenalīna, iedarbību. Anesteziologs jāinformē, ka pacients lieto timololu.

Ārstēšana ar bēta blokatoriem var pastiprināt *myasthenia gravis* simptomus.

*Karboanhidrāzes inhibīcijas papildu ietekme*

Ārstēšana ar perorāliem karboanhidrāzes inhibitoriem ir saistīta ar urolitiāzi, jo tiek izjaukts skābju-sārnu līdzsvars, īpaši pacientiem, kuriem agrāk bijuši nierakmeņi. Lai gan dorzolamīda/timolola acu pilienu šķīduma lietošanas gadījumā skābju-sārnu līdzsvara traucējumi nav novēroti, retos gadījumos ziņots par urolitiāzi. Amiptic sastāvā ir vietēji lietojams karboanhidrāzes inhibitors, kas uzsūcas sistēmiski, tāpēc pacientiem, kuriem agrāk bijuši nierakmeņi, Amiptic lietošanas gadījumā var būt paaugstināts urolitiāzes risks.

*Cits*

Akūtas slēgta kakta glaukomas ārstēšana papildus hipotensīvam acu līdzeklim ietver arī citus ārstēšanas līdzekļus. Dorzolamīda/timolola acu pilienu šķīdums nav pētīts pacientiem ar akūtu slēgta kakta glaukomu.

Par radzenes tūsku un neatgriezenisku radzenes dekompensāciju dorzolamīda lietošanas laikā ziņots pacientiem ar jau pastāvošiem hroniskiem radzenes defektiem un/vai intraokulāru operāciju anamnēzē. Pacientiem ar mazu endotēlija šūnu skaitu ir lielāka iespēja, ka var attīstīties radzenes tūska. Parakstot Amiptic šīm pacientu grupām, jāievēro piesardzība.

*Dzīslenes atslāņošanās*

Par dzīslenes atslāņošanos ziņots acs iekšējā šķidrums veidošanās supresanta terapijas (piemēram, ar timololu, acetazolamīdu) laikā pēc filtrācijas procedūrām.

Tāpat kā citu pretglaukomas zāļu lietošanas gadījumā, dažiem pacientiem pēc ilgstošas ārstēšanas ziņots par pavājinātu timolola maleāta oftalmoloģisko preparātu iedarbību. Tomēr klīniskos pētījumos, kuros 164 pacientus novēroja vismaz trīs gadus, pēc sākotnējās stabilizācijas nekonstatēja nozīmīgu vidējā intraokulārā spiediena atšķirību.

*Kontaktlēcu lietošana*

Šīs zāles satur 0,075 mg benzalkonija hlorīda katrā ml šķīduma.

Mīkstās kontaktlēcas var absorbēt benzalkonija hlorīdu, un tas var mainīt kontaktlēcu krāsu. Pirms šo zāļu lietošanas Jums ir jāizņem kontaktlēcas, un tās jāievieto atpakaļ pēc 15 minūtēm.

Ziņots, ka benzalkonija hlorīds var izraisīt acu kairinājumu, sausās acs simptomus un var ietekmēt asaru slāni un radzenes virsmu. Jālieto piesardzīgi pacientiem ar sausās acs sindromu un pacientiem, kuru radzene var būt bojāta. Ilgstoši lietojot, pacienti jānovēro.

Pieejamie ierobežotie dati liecina, ka nepastāv atšķirības blakusparādību profilā bērniem un pieaugušajiem.

Visumā tomēr bērnu acis uzrāda spēcīgāku reakciju uz konkrētu kairinātāju salīdzinājumā ar pieaugušo acīm. Kairinājums var ietekmēt terapijas ievērošanu bērniem.

*Pediatriskā populācija*

Skatīt 5.1. apakšpunktu.

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ar dorzolamīdu/timololu nav veikti īpaši zāļu mijiedarbības pētījumi.

Klīniskajos pētījumos dorzolamīda/timolola acu pilienu šķīdumu lietoja vienlaikus ar tālāk minētajām sistēmiskajām zālēm bez nevēlamas mijiedarbības pazīmēm: AKE inhibitori, kalcija kanālu blokatori, diurētiskie līdzekļi, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, arī aspirīns, un hormoni (piemēram, estrogēns, insulīns, tiroksīns).

Bēta blokatoru acu pilienu lietojot vienlaikus ar perorāliem kalcija kanālu blokatoriem, kateholamīnu līmeni pazeminošām zālēm, bēta adrenoblokatoriem, antiaritmiskiem līdzekļiem (arī amiodaronu), sirds glikozīdiem, parasimpatomimētiskiem līdzekļiem, guanetidīnu, narkotiskiem līdzekļiem un monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoriem, iespējama papildinoša iedarbība, kas var izraisīt hipotensiju un/vai izteiktu bradikardiju.

Kombinētas ārstēšanas laikā ar CYP2D6 inhibitoriem (piemēram, hinidīnu, fluoksetīnu, paroksetīnu) un timololu ziņots par pastiprinātu sistēmisku bēta blokādi (piemēram, palēninātu sirdsdarbību, depresiju).

Lai gan Amiptic viens pats maz ietekmē zīlītes lielumu vai neietekmē to, retos gadījumos ziņots par midriāzi, ko izraisījusi vienlaicīga bēta blokatoru acu preparātu un adrenalīna (epinefrīna) lietošana.

Bēta blokatori var pastiprināt pretiabēta zāļu hipoglikēmisko iedarbību.

Perorālie bēta adrenoblokatori var pastiprināt rikošeta hipertensiju, kas iespējama pēc klonidīna lietošanas pārtraukšanas.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### *Grūtniecība*

Amiptic nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

##### *Dorzolamīds*

Nav pieejami atbilstoši klīniskie dati par dorzolamīda lietošanu grūtniecības laikā. Trušiem, lietojot māītei toksiskas devas, dorzolamīds izraisīja teratogēnu iedarbību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

##### *Timolols*

Nav atbilstošu klīnisko datu par timolola lietošanu grūtniecēm. Timololu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Par sistēmiskas uzsūkšanās mazināšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Epidemioloģiskajos pētījumos nav atklāta koplības izraisošā iedarbība, taču konstatēts intrauterīnās augšanas aizkavēšanās risks, bēta blokatorus lietojot iekšķīgi. Turklāt jaundzimušajiem novēroti bēta blokādes simptomi (piemēram, bradikardija, hipotensija, respirators distress un hipoglikēmija), bēta blokatorus lietojot līdz dzemdībām. Ja Amiptic lieto līdz dzemdībām, jaundzimušais pirmajās dzīves dienās rūpīgi jāuzrauga.

##### *Barošana ar krūti*

Nav zināms, vai dorzolamīds cilvēkam izdalās mātes pienā. Žurkām, kuras zīdīšanas periodā saņēma dorzolamīdu, pēcnācējiem novēroja samazinātu ķermeņa masas pieaugumu.

Bēta blokatori izdalās mātes pienā. Tomēr, lietojot terapeitiskas timolola acu pilienu devas, maz ticams, ka pienā izdalīsies pietiekams daudzums, lai zīdainim izraisītu klīniskus bēta blokādes simptomus. Par sistēmiskās uzsūkšanās mazināšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Ja nepieciešama ārstēšana ar Amiptic, barošana ar krūti nav ieteicama.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Iespējamās nevēlamās blakusparādības, piemēram, redzes miglošanās, var ietekmēt dažu pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus un/vai apkalpot mehānismus.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Dorzolamīda/timolola klīniskajos pētījumos novērotas tādas pašas nevēlamās blakusparādības, par kurām agrāk ziņots dorzolamīda hidrohlorīda un/vai timolola maleāta lietošanas gadījumā.

Klīniskajos pētījumos 1035 pacientus ārstēja ar dorzolamīdu/timololu. Aptuveni 2,4% visu pacientu pārtrauca ārstēšanu ar šīm zālēm acu lokālu nevēlamo blakusparādību dēļ, aptuveni 1,2% visu pacientu pārtrauca lietošanu vietēju nevēlamo blakusparādību dēļ, kas liecināja par alerģiju vai paaugstinātu jutību (piemēram, plakstiņa iekaisums un konjunktivīts).

Tāpat kā citi vietēji lietoti oftalmoloģiski līdzekļi, dorzolamīds/timolols uzsūcas sistēmiskajā asinsritē. Tas var izraisīt nevēlamās blakusparādības, kas ir līdzīgas tām, kas novērotas sistēmisko bēta blokatoru lietošanas gadījumā. Sistēmisku NBP sastopamības biežums, vietēji lietojot oftalmoloģiskos līdzekļus, ir mazāks nekā pēc sistēmiskas lietošanas. Nevēlamo blakusparādību sarakstā iekļautas reakcijas, kas novērotas bēta blokatoru oftalmoloģisko preparātu grupas lietošanas gadījumā.

Par tālāk minētajām nevēlamajām blakusparādībām ziņots, lietojot dorzolamīda/timolola acu pilienu šķīdumu vai vienu no tā sastāvdaļām, klīnisko pētījumu laikā vai pēcreģistrācijas periodā:

ļoti bieži: ( $\geq 1/10$ ), bieži: ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), retāk: ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), reti: ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA)	Zāļu forma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi**
Imūnās sistēmas traucējumi	<u>Dorzolamīds/timolols</u>				sistēmisku alerģisku reakciju pazīmes un simptomi, tostarp angioedēma, nātrene, nieze, izsitumi un anafilakse	
	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>				alerģisku reakciju pazīmes un simptomi, tostarp angioedēma, nātrene,	nieze

					lokalizēti un ģeneralizēti izsitumi un anafilakse	
<b>Vielmaiņas un uztures slimības</b>	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>					hipoglikēmija
<b>Psihiskie traucējumi</b>	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>			depresija*	bezmiegs*, nakts murgi*, atmiņas zudums	halucinācijas (lietojot timololu novērotā blakusparādība)
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	<u>Dorzolamīda hidrohlorīda acu pilieni, šķīdums</u>		galvassāpes*		reibonis*, parestēzija*	
	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>		galvassāpes*	reibonis*, ģībonis*	parestēzija*, <i>myasthenia gravis</i> pazīmju un simptomu pastiprināšanās, samazināta seksuālā tieksme*, cerebrovas kulāra epizode*, galvas smadzeņu išēmija	
<b>Acu bojājumi</b>	<u>Dorzolamīds/timolols</u>	dedzināšana un durstīšana	paplašināti konjunktīvas asinsvadi (konjunktīvas hiperēmija), aizmiglota redze, radzenes erozija, acs nieze, asarošana			
	<u>Dorzolamīda hidrohlorīda acu pilieni, šķīdums</u>		plakstiņa iekaisums*, plakstiņa kairinājums*	iridociklīts*	kairinājums, tostarp apsārtums*, sāpes*, kreveles uz plakstiņiem*, pārejoša tuvredzība	svešķermeņa sajūta acī

					(kas beidzās pēc terapijas pārtraukšanas), radzenes tūska*, acu hipotonija, dzīslenes atslāņošānas (pēc filtrācijas operācijas)*	
	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>		acs kairinājuma pazīmes un simptomi, tostarp blefarīts*, keratīts*, samazināta radzenes jutība un sausas acis*	redzes traucējumi, ieskaitot refrakcijas izmaiņas (atceļot miotisko terapiju dažos gadījumos)*	plakstiņa noslīdēšana, redzes dubultošanās, dzīslenes atslāņošānas pēc filtrācijas operācijas* (informāciju par lietošanu skatīt "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā" 4.4. apakšpunktā)	nieze, asarošana, apsārtums, aizmiglota redze, radzenes erozija
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>				troksnis ausīs*	
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>			bradikardija*	sāpes krūtīs*, sirdsklauves*, tūska*, aritmija*, sastrēguma sirds mazspēja*, sirds apstāšanās*, sirds blokāde	atrioventrikulārā blokāde, sirds mazspēja
	<u>Dorzolamīda hidrohlorīda</u>					palpitācija, tahikardija



	<u>acu pilieni, šķīdums</u>					
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>				hipotensija*, mijklibošana, Reino sindroms*, aukstas plaukstas un pēdas*	
	<u>Dorzolamīda hidrohlorīda acu pilieni, šķīdums</u>					hipertensija
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības</b>	<u>Dorzolamīds/timolols</u>		sinusīts		elpas trūkums, elpošanas mazspēja, rinīts, reti - bronhu spazma	
	<u>Dorzolamīda hidrohlorīda acu pilieni, šķīdums</u>				deguna asiņošana*	dispnoja
	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>			dispnoja*	bronhu spazma (galvenokārt pacientiem ar esošu bronhospastisku slimību)*, elpošanas mazspēja, klepus*	
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	<u>Dorzolamīds/timolols</u>	disgeizija				
	<u>Dorzolamīda hidrohlorīda acu pilieni, šķīdums</u>		slikta dūša*		rīkles kairinājums*, sausa mute	
	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>			slikta dūša*, dispepsija*	caureja, sausa mute*	disgeizija, sāpes vēderā, vemšana
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	<u>Dorzolamīds/timolols</u>				kontaktdermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska	

					epidermas nekrolīze	
	<u>Dorzolamīda hidrohlorīda acu pilieni, šķīdums</u>				izsitumi*	
	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>				alopēcija*, psoriāzes veida izsitumi vai psoriāzes pastiprināšanās*	izsitumi uz ādas
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>				sistēmiskā sarkanā vilkēde,	mialģija
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	<u>Dorzolamīds/timolols</u>				uroliāze	
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>				Peironi ( <i>Peyronie</i> ) slimība*, samazināta seksuālā tieksme	seksuāla disfunkcija
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	<u>Dorzolamīda hidrohlorīda acu pilieni, šķīdums</u>			astēnija/nogurums*		
	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>				astēnija/nogurums*	

\*Šīs nevēlamās blakusparādības arī novērotas, lietojot dorzolamīda/timolola acu pilienus pēcreģistrācijas periodā.

\*\* Papildu nevēlamās blakusparādības novērotas, lietojot oftalmoloģiskos bēta blokatorus, un iespējams, ka tās var rasties, lietojot dorzolamīdu/timololu.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

#### **4.9. Pārdozēšana**

Nav pieejami dati par pārdozēšanu cilvēkiem nejaušas vai mērķtiecīgas iekšķīgas dorzolamīda/timolola acu pilienu šķīduma lietošanas rezultātā.

### Simptomi

Bijuši ziņojumi par nejašu timolola maleāta acu pilienu pārdozēšanu, kas izraisīja sistēmisko bēta adrenoblokatoru iedarbībai līdzīgas nevēlamās blakusparādības, piemēram, reiboni, galvassāpes, elpas trūkumu, bradikardiju, bronhu spazmas un sirdsdarbības apstāšanos. Biežāk iespējamie simptomi dorzolamīda pārdozēšanas gadījumā ir elektrolītu līdzsvara traucējumi, acidozes rašanās un varbūt arī centrālās nervu sistēmas darbības traucējumi.

Informācijas par nejašu vai mērķtiecīgu dorzolamīda hidrohlorīda pārdozēšanu, cilvēkam to lietojot iekšķīgi, ir ierobežota. Iekšķīgas lietošanas gadījumā ziņots par miegainību. Vietējas lietošanas gadījumā ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām: slikta dūša, reibonis, galvassāpes, nogurums, dīvaini sapņi un disfāģija (rīšanas traucējumi).

### Ārstēšana

Ārstēšanai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Jākontrolē elektrolītu (īpaši kālija) līmenis serumā un asiņu pH. Pētījumi rāda, ka timololu nevar uzreiz izvadīt dialīzes ceļā.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretglaukomas līdzekļi un miotiskie līdzekļi, bēta adrenoreceptoru blokatori, timolols, tā kombinācijas. ATĶ kods: S01E D51

#### Darbības mehānisms

Dorzolamīda/timolola acu pilienu šķīdumā ir divas sastāvdaļas: dorzolamīda hidrohlorīds un timolola maleāts. Katra no šīm divām sastāvdaļām pazemina paaugstinātu intraokulāro spiedienu, mazinot acs iekšējā šķidruma sekrēciju, taču ar atšķirīgu darbības mehānismu starpniecību.

Dorzolamīda hidrohlorīds ir spēcīgs cilvēka karboanhidrāzes II inhibitors. Karboanhidrāzes inhibīcija acs ciliārajos procesos mazina acs iekšējā šķidruma sekrēciju, domājams, palēninot bikarbonāta jonu veidošanos ar izrietošu nātrija un šķidruma transporta mazināšanos. Timolola maleāts ir neselektīvs bēta adrenoreceptoru blokators. Precīzs timolola maleāta darbības mehānisms intraokulārā spiediena mazināšanā pašlaik vēl nav īsti noskaidrots, lai gan pētījumi ar fluoresceīnu un tonogrāfijas pētījumi rāda, ka galvenais darbības mehānisms varētu būt saistīts ar samazinātu acs iekšējā šķidruma veidošanos. Tomēr, dažos pētījumos tika novērota arī nedaudz lielāka šķidruma izdalīšanās. Šo abu vielu apvienotā iedarbība izraisa lielāku intraokulārā spiediena (IOS) pazeminājumu nekā katra viela, lietota atsevišķi.

Pēc vietējas lietošanas dorzolamīda/timolola acu pilienu šķīdums pazemina paaugstinātu intraokulāro spiedienu – neatkarīgi no tā, vai tas ir vai nav saistīts ar glaukomu. Paaugstināts intraokulārais spiediens ir nozīmīgs riska faktors redzes nerva bojājuma un glaukomai raksturīgā redzes lauka zuduma patoģenēzē.

Dorzolamīda/timolola acu pilienu šķīdums pazemina intraokulāro spiedienu, neradot bieži sastopamās miotisko līdzekļu nevēlamās blakusparādības, piemēram, “vistas aklumu”, akomodācijas spazmas un zīlītes sašaurināšanos.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

#### Klīniskā iedarbība

Veikti līdz 15 mēnešus ilgi klīniskie pētījumi, lai salīdzinātu dorzolamīda/timolola acu pilienu šķīduma, lietota divas reizes dienā (no rīta un vakarā), IOS pazeminošo iedarbību ar atsevišķi un vienlaikus lietotu 0,5% timolola un 2,0% dorzolamīda šķīdumu pacientiem ar glaukomu vai okulāru hipertensiju, kuriem vienlaicīga terapija pētījumos tika uzskatīta par izmantojamu. Tie bija gan neārstēti pacienti, gan pacienti, kuriem timolola monoterapija nenodrošināja

nepieciešamo iedarbību. Vairums pacientu pirms iekļaušanas pētījumā tika ārstēti ar vietēji lietojamiem bēta blokatoriem monoterapijas veidā. Kombinēto pētījumu analīzē dorzolamīda/timolola acu pilienu šķīduma, lietota divreiz dienā, IOS pazeminošā iedarbība bija labāka nekā monoterapijai ar 2% dorzolamīda šķīdumu trīsreiz dienā, vai 0,5% timolola šķīdumu divreiz dienā. Dorzolamīda/timolola acu pilienu šķīduma, lietota divreiz dienā, IOS pazeminošā iedarbība bija tāda pati kā vienlaicīgai terapijai ar dorzolamīdu divreiz dienā un timololu divreiz dienā. Dorzolamīda/timolola acu pilienu šķīduma, lietota divreiz dienā, IOS pazeminošā iedarbība tika pierādīta, nosakot dažādos laika posmos dienas laikā, un šī iedarbība saglabājās ilgstošas lietošanas laikā.

### Pediātriskā populācija

Veikts 3 mēnešu kontrolēts pētījums ar primāro mērķi pierādīt 2% dorzolamīda hidrohlorīda acu šķīduma lietošanas drošumu bērniem līdz 6 gadu vecumam. Šajā pētījumā 30 pacienti, kas bija jaunāki par 6 gadiem un vismaz 2 gadus veci un kuru IOS nebija pietiekami kontrolēts ar dorzolamīda vai timolola monoterapiju, saņēma dorzolamīda/timolola acu pilienu šķīdumu pētījuma atklātā fāzē. Efektivitāte šiem pacientiem nav pierādīta. Šai mazajai pacientu grupai dorzolamīda/timolola acu pilienu šķīduma lietošanai divreiz dienā kopumā bija laba panesamība, 19 pacientiem pabeidzot ārstēšanas periodu un 11 pacientiem to pārtraucot operācijas, zāļu maiņas vai cita iemesla dēļ.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### *Dorzolamīda hidrohlorīds*

Atšķirībā no perorālajiem karboanhidrāzes inhibitoriem, vietēja dorzolamīda hidrohlorīda lietošana ļauj aktīvajai vielai iedarboties tieši acī, lietojot ievērojami mazākas devas, un, tāpēc sistēmiskā iedarbība ir mazāka. Klīniskajos pētījumos tas izraisīja IOS pazemināšanos bez skābju-sārmu līdzsvara traucējumiem vai elektrolītu daudzuma pārmaiņām, kas raksturīgas perorālo karboanhidrāzes inhibitoru lietošanas gadījumā.

Lietojojot vietēji, dorzolamīds nokļūst sistēmiskajā asinsritē. Lai novērtētu sistēmiskas karboanhidrāzes inhibīcijas potenciālu pēc vietējas lietošanas, noteica aktīvas vielas un metabolīta koncentrāciju eritrocītos un plazmā, kā arī karboanhidrāzes (KA) inhibīciju eritrocītos. Dorzolamīds ilgstošas lietošanas laikā uzkrājas eritrocītos, jo selektīvi saistās ar KA-II, saglabājoties ļoti mazai brīvas aktīvās vielas koncentrācijai plazmā. Lai gan no sākotnējās aktīvās vielas veidojas viens N-dezetil metabolīts, kas KA-II aktivitāti nomāc vājāk nekā sākotnējā aktīvā viela, bet tas inhibē arī vēl vienu mazāk aktīvu izoenzīmu (KA-I). Šis metabolīts arī uzkrājas eritrocītos, kur tas galvenokārt saistās ar KA-I. Dorzolamīdam ir raksturīga vidēja saistība ar plazmas proteīniem (aptuveni 33 %), un tā eliminācija galvenokārt notiek neizmainītā formā kopā ar urīnu. Kopā ar urīnu notiek arī metabolīta ekskrēcija. Pēc lietošanas pārtraukšanas dorzolamīds no eritrocītiem tiek izskalots nelineārā veidā, tāpēc aktīvās vielas koncentrācija sākumā samazinās strauji, kam seko lēnākas eliminācijas fāze ar aptuveni četrus mēnešus ilgu eliminācijas pusperiodu.

Pēc perorālas dorzolamīda lietošanas, lai simulētu maksimālo sistēmiskās iedarbības intensitāti pēc ilgstošas vietēji lietojamas orftalmoloģiskās zāļu formas lietošanas, stabila vielas koncentrācija tika sasniegta 13 nedēļās. Stabils koncentrācijas apstākļos plazmā nebija konstatējama ne brīvā aktīvā viela, ne tās metabolīti. Eritrocītos KA inhibīcijas pakāpe bija zemāka nekā tā, no kuras būtu sagaidāma farmakoloģiskā iedarbība uz nieru funkciju vai elpošanu. Līdzīgi farmakokinētiskie rezultāti ir novēroti pēc ilgstošas vietējas dorzolamīda hidrohlorīda lietošanas. Lai gan dažiem gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais CrCl 30 – 60 ml/min) eritrocītos konstatēta lielāka metabolīta koncentrācija, šie konstatētie fakti nebija saistīti ar nozīmīgām karboanhidrāzes aktivitātes nomākuma atšķirībām un klīniski nozīmīgām sistēmiskām nevēlamām blakusparādībām.

*Timolola maleāts*

Aktīvās vielas koncentrācijas plazmā pētījumā sešām pētāmajām personām timolola sistēmisko iedarbību noteica pēc timolola maleāta 0,5% acu pilienu vietējas lietošanas divreiz dienā. Vidējā maksimālā koncentrācija plazmā pēc rīta devas bija vidēji 0,46 ng/ml un pēc pēcpusdienas devas tā bija 0,35 ng/ml.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Atsevišķo aktīvo vielu okulārās un sistēmiskās lietošanas drošuma profils ir labi zināms.

## Dorzolamīds

Trušiem, ievadot mātītēm organismam toksisku dorzololamīda devu, saistītu ar metabolisku acidozi, tika novērotas skriemeļu malformācijas.

## Timolols

Pētījumos ar dzīvniekiem teratogēna iedarbība nav novērota.

Turklāt dzīvniekiem pēc vietējas dorzolamīda hidrohlorīda un timolola maleāta acu šķīduma lietošanas, kā arī pēc vienlaicīgas dorzolamīda hidrohlorīda un timolola maleāta lietošanas nevēlamas blakusparādības acīs nav novērotas. Abu sastāvdaļu *in vitro* un *in vivo* veikto pētījumu laikā iespējama mutagenitāte nav konstatēta. Tādēļ pēc terapeitisku dorzolamīda/timolola acu pilienu šķīduma devu lietošanas nozīmīgs risks cilvēka drošībai nav paredzams.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA****6.1. Palīgvielu saraksts**

Mannīts (E421)  
Hidroksietilceluloze  
Nātrija citrāts (E331)  
Nātrija hidroksīds (E524) (pH korekcijai)  
Benzalkonija hlorīds  
Ūdens injekcijām

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

Pēc pirmās atvēršanas: 28 dienas

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Balta, necaurspīdīga, vidēja blīvuma polietilēna pudelīte oftalmoloģiskai lietošanai ar piekausētu ZBPE pilinātāja galu un ABPE uzskrūvējamu vāciņu, kas piekausēts tā, ka par atvēršanu liecina bojājums, kartona kastītē.

Iepakojuma lielums: 1, 3 vai 6 pudelītes ar 5 ml katrā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Nav īpašu prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA

19, Pelplińska Str.

83-200 Starogard Gdański

Polija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

13-0099

**9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

24.04.2013/07.12.2018

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

04/2023