

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml satur 20 mg dorzolamīda (*dorzolamidum*) (dorzolamīda hidrohlorīda veidā: 22,26 mg) un 5 mg timolola (*timololum*) (timolola maleāta veidā: 6,83 mg).

Katrs pilienis (apmēram 35 µl) satur 0,70 mg dorzolamīda un 0,18 mg timolola.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Acu pilieni, šķīdums

Caurspīdīgs, bezkrāsains, nedaudz viskozs šķīdums

pH: 5,0-6,0

Osmolalitāte: 242-320 mOsmol/kg

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Paaugstināta intraokulārā spiediena (IOS) ārstēšanai pacientiem ar atvērta kakta glaukomu vai pseudoeksfoliatīvu glaukomu, ja vietēja monoterapija ar bēta blokatoru nav pietiekama.

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

##### Devas

Deva ir viens Amiptinon pilienis skartās(-o) acs(-u) konjunktīvas maisā divreiz dienā.

Ja vietēji tiek lietots cits oftalmoloģisks līdzeklis, tas un Amiptinon jālieto ar vismaz desmit minūšu starplaiku. Acu ziedes jālieto kā pēdējās.

Pacientiem jānorāda, ka pirms zāļu lietošanas jānomazgā rokas un jāizvairās no pudelītes gala saskares ar aci vai apkārtējām struktūrām, jo tā var rasties acs bojājums (skatīt norādījumus par lietošanu).

Pacientiem arī jānorāda, ka, ja ar oftalmoloģiskajiem šķīdumiem rīkojas nepareizi, tie var tikt kontaminēti ar bieži sastopamām baktērijām, par kurām zināms, ka tās izraisa acu infekcijas. Lietojot kontaminētus šķīdumus, iespējams nopietns acs bojājums un sekojošs redzes zudums.

##### Pediātriskā populācija

Efektivitāte pediātriskiem pacientiem nav pierādīta.

Drošums pediātriskiem pacientiem līdz 2 gadu vecumam nav pierādīts (informāciju par drošumu  $\geq 2$  un  $< 6$  gadus veciem pediātriskiem pacientiem skatīt 5.1. apakšpunktā).

Lietošanas veids

Lietošanai acīs.

Amiņtinon ir sterils, konservantus nesaturošs šķīdums.

*Pirms acu pilienu pilināšanas*

- Lietojot pirmo reizi, pirms piliena pilināšanas acī pacientam vispirms jāpatrenējas pudelītes ar pilinātāju lietošanā, to lēnām saspiežot un izpilotot vienu pilienu gaisā, nevis acī.
- Kad pacients ir drošs, ka viņš var iepilināt vienā reizē vienu pilienu, viņam ir jāizvēlas pilienu pilināšanai vispiemērotākā pozīcija (pacients var sēdēt, gulēt uz muguras vai stāvēt pie spoguļa).

*Norādījumi par lietošanu*

1. Pirms šo zāļu lietošanas pacientam ir rūpīgi jānomazgā rokas.
2. Ja iepakojums vai pudelīte ir bojāta, šīs zāles lietot nedrīkst.
3. Lietojot zāles pirmo reizi, jāpārlicinās, ka blīvējuma gredzens uz vāciņa nav bojāts, un jāatskrūvē vāciņš. Pacientam vajadzētu just nelielu pretestību, līdz šis drošības gredzens atdalās.
4. Ja drošības gredzens ir vaļīgs, tas ir jāizmet, jo tas var iekrist acī un radīt bojājumus.
5. Pacientam ir jāatliec galva un jāpavelk uz leju apakšējais plakstiņš, lai starp aci un plakstiņu izveidotos kabatiņa. Nedrīkst pieļaut, lai pudelītes gals saskartos ar aci, plakstiņiem vai pirkstiem.
6. Kabatiņā ir jāiepilina viens pilienš, lēni saspiežot pudelīti. Pacientam pudelīte ir jāspiež saudzīgi tās vidū un jāļauj pilienam ieritēt acī. Starp pudelītes saspiešanu un piliena parādīšanos var paiet dažas sekundes. Pacients nedrīkst spiest pudelīti pārāk cieši. Ja viņš nav pārlicināts par to, kā lietot šīs zāles, viņam ir jākonsultējas ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.
7. Pacientam jāaizver acis un ar pirkstu jānospiež acs iekšējais kaktiņš apmēram divas minūtes. Tas palīdz novērst zāļu nokļūšanu pārējā organismā.
8. Nedrīkst pieļaut pudelītes gala saskaršanos ar aci, plakstiņiem vai pirkstiem.
9. Pacientam ir jāatkārto 5., 6. un 7. darbība otrā acī, ja ārsts viņam tā ir licis rīkoties.
10. Pēc lietošanas un pirms vāciņa uzlikšanas atpakaļ pudelīte vienreiz jāsakrata virzienā uz leju, nepieskaroties pilinātāja galam, lai nokratītu galā atlikušo šķīdumu. Tas nepieciešams, lai nodrošinātu nākamo pilienu iepilināšanu. Pēc zāļu iepilināšanas pudelītei ir jāuzskrūvē vāciņš.

Ja pilienš netrāpa acī, ir jāmēģina vēlreiz.

Izmantojot nazolakrimālo oklūziju vai aizverot plakstiņus uz 2 minūtēm, sistēmiskā uzsūkšanās tiek samazināta. Tā rezultātā var samazināties sistēmiskās blakusparādības, bet vietējā iedarbība var pastiprināties.

**4.3. Kontrindikācijas**

Amiņtinon ir kontrindicēts pacientiem, kuriem ir:

- reaktīva elpceļu slimība, tai skaitā bronhiālā astma vai bronhiālā astma anamnēzē, vai smaga hroniska obstruktīva plaušu slimība;

- sinusa bradikardija, sinusa mezgla vājuma sindroms, sinuatriāla blokāde, otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāra blokāde, kas netiek kontrolēta ar elektrokardiostimulatoru, simptomātiska sirds mazspēja, kardiogēns šoks;
- smagi nieru darbības traucējumi ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) vai hiperhlorēmiska acidoze;
- paaugstināta jutība pret vienu vai abām aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Iepriekš minētais ir saistīts ar sastāvdaļām, nevis tikai ar kombināciju.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Kardiovaskulārās/respiratorās reakcijas

Tāpat kā citi vietēji lietotie oftalmoloģiskie līdzekļi, timolols uzsūcas sistēmiski. Pateicoties bēta adrenerģiskajai sastāvdaļai timololam, var rasties tāda paša veida kardiovaskulāras, pulmonālas un citas nevēlamas blakusparādības, kādas novērotas, lietojot sistēmiski bēta adrenoblokatorus. Sistēmisku NBP sastopamība pēc vietējas oftalmoloģiskas lietošanas ir mazāka nekā pēc sistēmiskas lietošanas. Informāciju par sistēmiskās uzsūkšanās mazināšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

##### Sirds funkcijas traucējumi

Pacienti ar kardiovaskulārām slimībām (piemēram, koronāro sirds slimību, Princmetāla stenokardiju un sirds mazspēju) un hipotensiju ārstēšana ar bēta blokatoriem jāvērtē kritiski un jāapsver ārstēšana ar citām aktīvajām vielām. Jāvēro, vai pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām nerodas šo slimību un nevēlamo blakusparādību pastiprināšanās pazīmes.

Negatīvās ietekmes uz impulsu pārvades laiku dēļ bēta blokatorus pacientiem ar pirmās pakāpes atrioventrikulāru blokādi drīkst lietot vienīgi ar piesardzību.

##### Asinsvadu sistēmas traucējumi

Pacienti, kuriem ir smagi perifērās asinsrites traucējumi (t.i., Reino slimība vai Reino sindroms smagā formā), jāārstē piesardzīgi.

##### Respiratori traucējumi

Pēc dažu oftalmoloģijā izmantotu bēta blokatoru lietošanas ziņots par respiratorām reakcijām, tai skaitā par nāvi bronhu spazmu dēļ astmas slimniekiem.

Amiptinon piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir viegla/vidēji smaga hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS) un vienīgi tad, ja iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku.

##### Aknu darbības traucējumi

Dorzolamīda/timolola 20 mg/ml + 5 mg/ml acu pilienu šķīdums nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem un tādēļ šādiem pacientiem tas jālieto piesardzīgi.

##### Imunoloģija un paaugstināta jutība

Tāpat kā citi vietēji lietoti oftalmoloģiskie līdzekļi, šīs zāles var uzsūkties sistēmiski. Dorzolamīds satur sulfonamīda grupu, kas ir arī sulfonamīdu sastāvā. Tādēļ vietējas lietošanas gadījumā iespējamas tāda paša veida nevēlamas blakusparādības, kādas konstatētas sulfonamīdu sistēmiskas lietošanas gadījumā, tai skaitā tādas smagas reakcijas kā Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze. Ja rodas nopietnu reakciju vai paaugstinātas jutības pazīmes, šo zāļu lietošana ir jāpārtrauc.

Lietojot dorzolamīda/timolola 20 mg/ml + 5 mg/ml acu pilienu šķīdumu, novērotas līdzīgas vietējas ar acīm saistītas blakusparādības kā dorzolamīda hidrohlorīda acu pilienu lietošanas gadījumā. Ja rodas šādas reakcijas, jāapsver Amiptinon lietošanas pārtraukšana.

Lietojot bēta blokatorus, pacienti, kuriem anamnēzē ir atopija vai smaga anafilaktiska reakcija uz dažādiem alergēniem, var izteiktāk reaģēt uz atkārtotu saskari ar šādiem alergēniem un var nereaģēt uz parastajām adrenalīna devām, kuras lieto anafilaktisku reakciju ārstēšanai.

#### Vienlaicīga terapija

Ietekme uz intraokulāro spiedienu vai sistēmiskās bēta blokādes zināmā ietekme var pastiprināties, lietojot timololu pacientiem, kuri jau saņem sistēmiski lietotu bēta blokatoru. Šo pacientu atbildes reakcija rūpīgi jānovēro. Lietot divus vietējas darbības bēta adrenoblokatorus nav ieteicams (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Dorzolamīda un perorālo karboanhidrāzes inhibitoru lietošana nav ieteicama.

#### Terapijas pārtraukšana

Tāpat kā lietojot bēta blokatorus sistēmiski, ja oftalmoloģiski lietota timolola lietošana jāpārtrauc pacientiem ar koronāro sirds slimību, tas jādara pakāpeniski.

#### Bēta blokādes papildu ietekme

##### *Hipoglikēmija/cukura diabēts*

Bēta blokatori piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir bijusi spontāna hipoglikēmija, vai pacientiem ar nestabilu cukura diabētu, jo bēta blokatori var maskēt akūtas hipoglikēmijas pazīmes un simptomus.

Bēta blokatori var maskēt arī hipertireozes pazīmes. Pēkšņa bēta blokatoru lietošanas pārtraukšana var veicināt simptomu pastiprināšanos.

##### *Radzenes slimības*

Oftalmoloģijā izmantotie bēta blokatori var izraisīt acu sausumu. Pacienti, kuriem ir radzenes slimības, jāārstē piesardzīgi.

##### *Anestēzija ķirurģijā*

Oftalmoloģijā lietotie bēta blokatori var bloķēt sistēmiski lietotu bēta agonistu, piemēram, adrenalīna, ietekmi. Ja pacients lieto timololu, par to jāinformē anesteziologs.

Bēta blokatoru lietošana var pastiprināt *myasthenia gravis* simptomus.

#### Karboanhidrāzes inhibīcijas papildu ietekme

Karboanhidrāzes inhibitoru perorāla lietošana ir bijusi saistīta ar urolitiāzi skābju-bāzu līdzsvara traucējumu dēļ, īpaši pacientiem, kuriem anamnēzē ir nierakmeņi. Lai gan lietojot šīs zāles (konservantus saturošo zāļu formu) skābju-bāzu līdzsvara traucējumi nav novēroti, reti ziņots par urolitiāzi. Tā kā Amiptinon satur vietējas darbības karboanhidrāzes inhibitoru, kas uzsūcas sistēmiski, pacientiem, kuriem anamnēzē ir nierakmeņi, var būt palielināts urolitiāzes risks šo zāļu lietošanas laikā.

#### Citi

Ārstējot pacientus, kuriem ir akūta slēgta kakta glaukoma, papildus acīs lietotiem hipotensīviem līdzekļiem nepieciešama arī terapeitiska iejaukšanās. Šīs zāles nav pētītas pacientiem ar akūtu slēgta kakta glaukomu.

Pacientiem ar esošiem hroniskiem radzenes defektiem un/vai intraokulāru operāciju anamnēzē dorzolamīda lietošanas laikā ziņots par radzenes tūsku un neatgriezenisku radzenes dekompensāciju. Pacientiem ar mazu endotēlija šūnu skaitu ir palielināta radzenes tūskas iespējamība. Parakstot Amiptinon šo grupu pacientiem, jāievēro piesardzība.

Lietojot acs šķidruma veidošanos nomācošus līdzekļus (piemēram, timololu, acetazolamīdu) pēc filtrācijas procedūrām, ziņots par dzīslenes atslāņošanas.

Tāpat kā citu pretglaukomas līdzekļu lietošanas gadījumā, dažiem pacientiem ilgstošas terapijas gadījumā ziņots par samazinātu atbildes reakciju pret oftalmoloģiski lietotu timolola maleātu. Tomēr klīniskajos pētījumos, kuros 164 pacientus novēroja vismaz trīs gadus, būtiskas vidējā intraokulārā spiediena atšķirības pēc sākotnējās stabilizācijas nenovēroja.

#### Kontaktlēcu valkāšana

Dorzolamīda/timolola 20 mg/ml + 5 mg/ml acu pilienu šķīdums nav pētīts pacientiem, kuri valkā kontaktlēcas.

Pacientiem jānorāda pirms zāļu lietošanas izņemt no acīm kontaktlēcas un tās ievietot atpakaļ pēc vismaz 15 minūtēm.

#### Pediatriskā populācija

Skatīt 5.1. apakšpunktu.

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

Specifiski zāļu mijiedarbības pētījumi ar Amiptinon nav veikti.

Klīniskā pētījumā dorzolamīda/timolola 20 mg/ml + 5 mg/ml acu pilienu šķīdumu bez pierādījumiem par nevēlamu mijiedarbību lietoja vienlaicīgi ar šādām sistēmiski lietotām zālēm: AKE inhibitori, kalcija kanālu blokatori, diurētiskie līdzekļi, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, tai skaitā aspirīns, un hormoni (piemēram, estrogēns, insulīns, tiroksīns).

Lietojot acīs bēta blokatoru šķīdumu un vienlaicīgi iekšķīgi kalcija kanālu blokatorus, kateholamīnus vai bēta adrenoblokatorus, pretaritmijas līdzekļus (tai skaitā amiodaronu), sirds glikozīdus, parasimpatomimētiskos līdzekļus, guanetidīnu, narkotiskos līdzekļus un monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitorus, iespējama papildinoša ietekme, kuras rezultātā rodas hipotensija un/vai izteikta bradikardija.

Veicot kombinētu ārstēšanu ar CYP2D6 inhibitoriem (piemēram, hinidīnu, fluoksetīnu, paroksetīnu) un timololu, ziņots par pastiprinātu sistēmisku bēta blokādi (piemēram, palēninātu sirds darbību, depresiju).

Lai gan tikai šo zāļu (konservantus saturošas zāļu formas) lietošana zīlītes izmēru ietekmē nedaudz vai neietekmē nemaz, dažkārt ziņots par midriāzi oftalmoloģisku bēta blokatoru un adreanlīna (epinefrīna) vienlaicīgas lietošanas dēļ.

Bēta blokatori var palielināt pretdiabēta līdzekļu hipoglikemizējošo ietekmi.

Iekšķīgi lietoti bēta adrenoblokatori var pastiprināt atsitienu hipertensiju, kas iespējama pēc klonidīna lietošanas pārtraukšanas.

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

#### Grūtniecība

Ampipton nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

#### Dorzolamīds

Atbilstoši klīniskie dati par zāļu iedarbību grūtniecēm nav pieejami. Trušiem, lietojot mātiņi toksiskas devas, dorzolamīdam bija teratogēna ietekme (skatīt 5.3. apakšpunktu).

## Timolols

Atbilstošu datu par timolola lietošanu grūtniecēm nav. Timololu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad tas ir absolūti nepieciešams. Informāciju par sistēmiskās uzsūkšanās mazināšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Epidemioloģiskie pētījumi neliecina par anomālijas izraisīto ietekmi, bet uzrāda intrauterīnās augšanas aiztures risku, lietojot bēta blokatorus iekšķīgi. Lietojot bēta blokatorus līdz dzemdībām, jaundzimušajiem ir novērotas bēta blokādes pazīmes un simptomi (piemēram, bradikardija, hipotensija, respirators distress un hipoglikēmija). Ja šīs zāles lieto līdz dzemdībām, dzīves pirmajās dienās jaundzimušais rūpīgi jāuzrauga.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai dorzolamīds izdalās cilvēka pienā. Laktējošām žurkām, kuras saņēma dorzolamīdu, novēroja samazinātu ķermeņa masas pieaugumu pēcnācējiem.

Bēta blokatori izdalās krūts pienā. Tomēr maz ticams, ka, lietojot timolola terapeitiskās devas acu pilienu veidā, krūts pienā būs pietiekams daudzums zāļu, kas varētu zīdainim izraisīt bēta blokādes klīniskos simptomus. Informāciju par sistēmiskās uzsūkšanās mazināšanu skatīt 4.2. apakšpunktā. Ja nepieciešama ārstēšana ar Amiptinon, barošana ar krūti nav ieteicama.

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

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti. Iespējamās blakusparādības, piemēram, neskaidra redze, var ietekmēt dažu pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus un/vai apkalpot mehānismus.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Dorzolamīda/timolola 20 mg/ml + 5 mg/ml acu pilienu šķīduma klīniskajā pētījumā novērotās nevēlamās blakusparādības bija tādas pašas kā tās, par kurām iepriekš ziņots, lietojot konservantus saturošu dorzolamīda hidrohlorīda un/vai timolola maleāta zāļu formu.

Klīnisko pētījumu laikā 1035 pacientus ārstēja ar dorzolamīda hidrohlorīdu un timolola maleātu konservantus saturošā zāļu formā. Aptuveni 2,4% visu pacientu ārstēšanu ar dorzolamīda hidrohlorīdu un timola maleātu konservantus saturošas zāļu formas veidā pārtrauca vietēju ar acīm saistītu nevēlamu blakusparādību dēļ; aptuveni 1,2% visu pacientu terapiju pārtrauca vietēju, par alerģiju vai paaugstinātu jutību liecinošu nevēlamu blakusparādību (piemēram, plakstiņa iekaisuma un konjunktivīta) dēļ.

Atkārtotu devu dubultmaskētā salīdzinošā pētījumā pierādīts, ka dorzolamīda hidrohlorīdam un timola maleātam (konservantus nesaturošai zāļu formai) piemīt līdzīgs drošuma profils kā dorzolamīda hidrohlorīdam un timolola maleātam (konservantus saturošas zāļu formas veidā).

Tāpat kā citi vietēji lietoti oftalmoloģiskie līdzekļi, timolols uzsūcas sistēmiskajā asinsritē. Tas var izraisīt līdzīgas nevēlamās blakusparādības kā sistēmiski lietojamie bēta blokatori. Sistēmisku NBP sastopamība pēc vietējas oftalmoloģiskas lietošanas ir mazāka nekā pēc sistēmiskas lietošanas.

Lietojot dorzolamīda hidrohlorīdu un timolola maleātu konservantus nesaturošas zāļu formas veidā vai vienu no sastāvdaļām klīniskajos pētījumos vai pēc zāļu reģistrācijas, ziņots par šādām blakusparādībām:

[Ļoti bieži: ( $\geq 1/10$ ), bieži: ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk: ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti: ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)]

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA)	Zāļu forma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi**
Imūnās sistēmas traucējumi	<u>Dorzolamīda hidrochlorīds un timolola maleāts konservantus nesaturošā zāļu formā</u>				Sistēmisku alerģisku reakciju pazīmes un simptomi, tai skaitā angioedēma, nātrene, nieze, izsitumi, anafilakse	
	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>				Alerģisku reakciju pazīmes un simptomi, tai skaitā angioedēma, nātrene, vietēji un vispārēji izsitumi, anafilakse	Nieze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>					Hipoglikēmija
Psihiskie traucējumi	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>			Depresija*	Bezmiegs*, nakts murgi*, atmiņas zudums	Halucinācijas
Nervu sistēmas traucējumi	<u>Dorzolamīda hidrochlorīda acu pilieni, šķīdums</u>		Galvassāpes*		Reibonis*, parestēzijas*	
	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>		Galvassāpes*	Reibonis*, ģībonis*	Parestēzijas*, <i>myasthenia gravis</i> pazīmju un simptomu pastiprināšanās, samazināta dzimumtieksme*, cerebrovaskulāri traucējumi*, galvas smadzeņu išēmija	
Acu bojājumi	<u>Dorzolamīda hidrochlorīds un timolola maleāts konservantus nesaturošā zāļu formā</u>	Dedzināšanas un durstīšanas sajūta	Sarkanās acis, neskaidra redze, radzenes erozija, acu nieze, asarošana			

	<u>Dorzolamīda hidrohlorīda acu pilieni, šķīdums</u>		Plakstiņa iekaisums*, plakstiņa kairinājums*	Iridociklīts*	Kairinājums, tai skaitā apsārtums*, sāpes*, ar izdalījumiem klāti plakstiņi*, īslaicīga miopija (kas izzuda pēc terapijas pārtraukšanas), radzenes tūska*, acu hipotonija*, dzīslenes atslāņošanās (pēc filtrācijas operācijas)*	Svešķermeņa sajūta acī
	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>		Acu kairinājuma pazīmes un simptomi, tai skaitā blefarīts*, keratīts*, samazināta radzenes jutība un sausas acis*	Redzes traucējumi, tai skaitā refrakcijas pārmaiņas (dažos gadījumos miotiskās terapijas pārtraukšanas dēļ)*	ptoze, diplopija, dzīslenes atslāņošanās pēc filtrācijas operācijas* (skatīt 4.4. apakšpunktu "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā")	Nieze, asarošana, apsārtums, neskaidra 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*, sirdsdarbības apstāšanās*, sirdsdarbības blokāde	Atrioventrikulāra blokāde, sirds mazspēja
	<u>Dorzolamīda hidrohlorīda acu pilieni, šķīdums</u>					Palpitācija, tahikardija
<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 videnes slimības</b>	<u>Dorzolamīda hidrohlorīds un timolola maleāts konservantus nesaturošā zāļu formā</u>		Sinusīts		Elpas trūkums, elpošanas mazspēja, rinīts, reti bronhu spazmas	
	<u>Dorzolamīda hidrohlorīda acu pilieni, šķīdums</u>				Deguna asiņošana*	Dispnoja
	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>			Dispnoja*	Bronhu spazmas (galvenokārt pacientiem ar esošu bronhospastisku slimību)*, elpošanas mazspēja, klepus*	
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	<u>Dorzolamīda hidrohlorīds un timolola maleāts konservantus nesaturošā zāļu formā</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>Dorzolamīda hidrohlorīds un timolola maleāts konservantus nesaturošā zāļu formā</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 paasinājums*	Izsitumi uz ādas

<b>Skeleta- muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>				Sistēmiska sarkanā vilkēde	Mialģija
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	<u>Dorzolamīda hidrohlorīds un timolola maleāts konservantus nesaturošā zāļu formā</u>			Urolitiāze		
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>				Peironī slimība*, samazināta dzimumtieksme	Seksuāla disfunkcija
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	<u>Dorzolamīda hidrohlorīda acu pilieni, šķīdums</u>		astēnija/nespēks*			
	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>			astēnija/nespēks*		

\*Šīs nevēlamās blakusparādības novēroja arī pēcreģistrācijas periodā, lietojot dorzolamīda hidrohlorīda un timolola maleātu konservatus saturošo zāļu formu.

\*\*Lietojot oftalmoloģiskos bēta blokatorus, novērotas papildu nevēlamās blakusparādības, un tās var rasties arī, lietojot dorzolamīda hidrohlorīda un timolola maleāta konservantus nesaturošo zāļu formu.

#### 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**

Dati par pārdozēšanu cilvēkam, nejauši vai tīšām lietojot iekšķīgi dorzolamīda hidrohlorīdu un timolola maleātu konservantus saturošā zāļu formā vai dorzolamīda hidrohlorīdu un timolola maleātu konservantus nesaturošā zāļu formā, nav pieejami.

#### Simptomi

Saņemti ziņojumi par nejaušu timolola maleāta oftalmoloģiskā šķīduma pārdozēšanu ar sistēmisku ietekmi, kas līdzīga tai, kāda novērota, lietojot sistēmiskos bēta adrenoblokatorus, piemēram, reiboni, galvassāpēm, elpas trūkumu, bradikardiju, bronhu spazmām un sirds darbības apstāšanos. Biežākās dorzolamīda pārdozēšanas gadījumā iespējamās pazīmes un simptomi ir elektrolītu līdzsvara traucējumi, acidotiska stāvokļa rašanās un iespējama ietekme uz centrālo nervu sistēmu.

Pieejama tikai ierobežota informācija par pārdozēšanu cilvēkam, nejauši vai tīšām lietojot dorzolamīda hidrohlorīdu iekšķīgi. Iekšķīgas lietošanas gadījumā ziņots par miegainību. Lietojot vietēji, ziņots par sliktu dūšu, reiboni, galvassāpēm, nespēku, patoloģiskiem sapņiem un disfāģiju.

## Terapija

Ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai. Jākontrolē elektrolītu (īpaši kālija) līmenis serumā un asins pH. Pētījumos pierādīts, ka timololu nevar viegli izvadīt ar dialīzi.

## **5. FARMAKOLOGISKAS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretglaukomas un miotiski līdzekļi, bēta adrenoreceptoru blokatori, timolols, kombinācijas, ATĶ kods: S01E D51

#### Darbības mehānisms

Amiptinon ir divas sastāvdaļas: dorzolamīda hidrohlorīds un timolola maleāts. Katra no šīm sastāvdaļām pazemina paaugstināto intraokulāro spiedienu, samazinot acs šķidruma sekrēciju, bet dara to ar atšķirīgu mehānismu.

Dorzolamīda hidrohlorīds ir spēcīgs cilvēka karboanhidrāzes II inhibitors. Karboanhidrāzes inhibīcija acs ciliārajā ķermenī mazina acs šķidruma sekrēciju, iespējams, palēninot bikarbonāta jonu veidošanos, kam seko nātrija un šķidruma transporta samazināšanās. Timolola maleāts ir neselektīvs bēta adrenoreceptoru blokators. Precīzs timolola maleāta darbības mehānisms, pazeminot intraokulāro spiedienu, šobrīd nav skaidri noteikts, lai gan ar fluoresceīnu veiktais pētījums un tonogrāfijas pētījumi liecina, ka galvenā iedarbība var būt saistīta ar samazinātu acs šķidruma veidošanos. Tomēr dažos pētījumos novērota arī neliela atteces palielināšanās. Šo divu līdzekļu kombinētā ietekme izraisa intraokulārā spiediena (IOS) papildu pazeminājumu, salīdzinot ar katras sastāvdaļas lietošanu atsevišķi.

Pēc vietējas lietošanas Amiptinon pazemina paaugstināto intraokulāro spiedienu neatkarīgi no tā, vai tas ir saistīts ar glaukomu. Paaugstināts intraokulārais spiediens ir būtisks redzes nerva bojājuma un glaukomas izraisīta redzes lauka zuduma patoģenēzes riska faktors. Šīs zāles pazemina intraokulāro spiedienu, neizraisot miotiskiem līdzekļiem bieži raksturīgās blakusparādības, piemēram, nakts aklumu, akomodācijas spazmu un zīlītes sašaurināšanos.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

##### *Klīniskā ietekme*

Līdz 15 mēnešiem ilgus klīniskos pētījumus veica, lai salīdzinātu divreiz dienā (no rīta un pirms naktsmieņa) lietotas dorzolamīda hidrohlorīda un timolola maleāta konservantus saturošās zāļu formas IOS pazeminošo ietekmi ar atsevišķi un vienlaicīgi lietotu 0,5% timololu un 2,0% dorzolamīdu pacientiem ar glaukomu vai okulāru hipertensiju, kuriem pētījumos vienlaicīga terapija tika uzskatīta par piemērotu. Tajos iekļāva gan neārstētus pacientus, gan pacientus, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts ar timolola monoterapiju. Pirms iekļaušanas pētījumā lielākā daļa pacientu bija ārstēti ar vietēji lietotu bēta blokatora monoterapiju. Kombinēto pētījumu analīzē divreiz dienā lietota dorzolamīda hidrohlorīda un timolola maleāta (konservantus saturošās zāļu formas) IOS pazeminošā ietekme bija lielāka nekā monoterapijai ar trīsreiz dienā lietotu 2% dorzolamīdu vai divreiz dienā lietotu 0,5% timololu. Divreiz dienā lietotas dorzolamīda hidrohlorīda un timolola maleāta konservantus saturošās zāļu formas IOS pazeminošā ietekme bija līdzvērtīga tai, ko rada vienlaicīga terapija, lietojot dorzolamīdu divreiz dienā un timololu divreiz dienā. Divreiz dienā lietotas dorzolamīda hidrohlorīda un timolola maleāta konservantus saturošās zāļu formas IOS pazeminošā ietekme tika pierādīta, mērot dažādos laika punktos dienas gaitā, un šīs ietekme saglabājās ilgstošas lietošanas laikā.

Ar aktīvu terapijas līdzekli kontrolētā, paralēlā, dubultmaskētā pētījumā 261 pacientam ar paaugstinātu intraokulāro spiedienu  $\geq 22$  mmHg vienā vai abās acīs dorzolamīda hidrohlorīdam un timolola

maleātam (konservantus nesaturošai zāļu formai) piemita dorzolamīda hidrohlorīda un timolola maleāta konservantus saturošās zāļu formas IOS pazeminošai ietekmei līdzvērtīga ietekme. Dorzolamīda hidrohlorīda un timolola maleāta (konservantus nesaturošās zāļu formas) drošuma profils bija līdzīgs dorzolamīda hidrohlorīda un timolola maleāta konservantus saturošās zāļu formas drošuma profilam.

#### Pediātriskā populācija

Tika veikts 3 mēnešus ilgs kontrolēts pētījums ar primāro mērķi dokumentēt 2% dorzolamīda hidrohlorīda oftalmoloģiskā šķīduma drošumu bērniem līdz 6 gadu vecumam. Šajā pētījumā 30 pacienti 2 - 6 gadu vecumā, kuriem IOS nebija atbilstoši kontrolēts ar dorzolamīda vai timolola monoterapiju, atklātā fāzē saņēma dorzolamīda hidrohlorīdu un timolola maleātu (konservantus saturošā zāļu formā). Efektivitāte šiem pacientiem nav pierādīta. Šajā nelielajā pacientu grupā dorzolamīda hidrohlorīda un timolola maleāta konservantus saturošās zāļu formas lietošana divreiz dienā kopumā bija labi panesama. 19 pacienti pabeidza ārstēšanas periodu un 11 pacienti pārtrauca ārstēšanu operācijas, zāļu maiņas vai citu iemeslu dēļ.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

#### Dorzolamīda hidrohlorīds

Atšķirībā no perorāliem karboanhidrāzes inhibitoriem, dorzolamīda hidrohlorīda vietēja lietošana ļauj aktīvai vielai iedarboties tieši acī, lietojot būtiski mazākas devas un tādēļ izraisot mazāku sistēmisko iedarbību. Klīniskos pētījumos tas izraisīja IOS pazemināšanos bez skābju-bāzu līdzsvara traucējumiem vai elektrolītu izmaiņām, kas raksturīgas iekšķīgi lietotiem karboanhidrāzes inhibitoriem.

Lietojot vietēji, dorzolamīds nokļūst sistēmiskajā asinsritē. Lai novērtētu sistēmiskas karboanhidrāzes inhibīcijas iespēju pēc vietējas lietošanas, mērīja aktīvās vielas un metabolīta koncentrāciju eritrocītos un plazmā un karboanhidrāzes inhibīciju eritrocītos. Ilgstošas lietošanas laikā, pateicoties selektīvai saistībai ar CA-II, dorzolamīds uzkrājas eritrocītos, bet plazmā saglabājas ļoti zema brīvas aktīvās vielas koncentrācija. Pamata aktīvā viela veido vienu N-dezetilmetabolītu, kas CA-II nomāc vājāk nekā pamata aktīvā viela, bet tas nomāc arī mazāk aktīvo izoenzīmu (CA-I). Metabolīts uzkrājas arī eritrocītos, kur tas saistās galvenokārt ar CA-I. Dorzolamīds mēreni (aptuveni 33%) saistās ar plazmas proteīniem. Dorzolamīds tiek izvadīts galvenokārt nemainītā veidā ar urīnu, arī metabolīts izdalās ar urīnu. Pēc zāļu lietošanas pabeigšanas dorzolamīds izskalojas no eritrocītiem nelineārā veidā, izraisot sākotnēji strauju aktīvās vielas koncentrācijas pazemināšanos, kam seko lēnāka eliminācijas fāze ar aptuveni četrus mēnešus ilgu pusperiodu.

Lietojot dorzolamīdu iekšķīgi, lai imitētu maksimālo sistēmisko iedarbību pēc ilgstošas vietējas lietošanas acīs, līdzsvara stāvoklis tika sasniegts 13 nedēļu laikā. Līdzsvara stāvoklī plazmā praktiski nebija brīvas aktīvās vielas vai metabolīta; CA inhibīcija eritrocītos bija mazāka nekā paredzēts farmakoloģiskas ietekmes radīšanai uz nieru darbību vai elpošanu. Līdzīgus farmakokinētiskos rezultātus novēroja pēc dorzolamīda hidrohlorīda ilgstošas vietējas lietošanas. Tomēr dažiem gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais CrCl 30-60 ml/min) metabolīta koncentrācija eritrocītos bija augstāka, bet ar šo atradi nebija saistāmas nozīmīgas karboanhidrāzes inhibīcijas atšķirības un klīniski nozīmīgas sistēmiskas blakusparādības.

#### Timolola maleāts

Pētījumā par aktīvās vielas koncentrāciju plazmā sešām pētāmām personām timolola sistēmisko iedarbību noteica pēc 0,5% timolola maleāta oftalmoloģiskā šķīduma vietējas lietošanas divreiz dienā. Vidējā maksimālā koncentrācija plazmā pēc rīta devas lietošanas bija 0,46 ng/ml, bet pēc lietošanas pēcpusdienā 0,35 ng/ml.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Atsevišķo sastāvdaļu okulārais un sistēmiskais drošuma profils ir labi pierādīts.

**Dorzolamīds**

Trušiem, lietojot mātītei toksiskas, ar metabolisko acidozi saistītas dorzolamīda devas, novēroja skriemeļu ķermeņu anomālijas.

**Timolols**

Pētījumos ar dzīvniekiem teratogēna ietekme nav konstatēta.

Dzīvniekiem, kurus vietēji ārstēja ar dorzolamīda hidrohlorīda un timolola maleāta oftalmoloģisko šķīdumu vai vienlaicīgi lietoja dorzolamīda hidrohlorīdu un timolola maleātu, nelabvēlīgu ietekmi uz acīm nekonstatēja. *In vitro* un *in vivo* pētījumi ar katru no sastāvdaļām neliecināja ar mutagēnu ietekmi, tādēļ, lietojot terapeitiskas Amiptinon devas, nozīmīgs risks cilvēka drošumam nav paredzams.

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

Hidroksietilceluloze 6400-11900 mPa·s

Mannīts

Nātrija citrāts

Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)

Ūdens injekcijām

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojams.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

Pēc pudelītes pirmreizējas atvēršanas šo zāļu derīguma termiņš ir 90 dienas.

Informāciju par zāļu uzglabāšanas apstākļiem pēc pudelītes pirmreizējas atvēršanas skatīt 6.4. apakšpunktā.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 90 dienas 25±2°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa pēc pudelītes atvēršanas zāles temperatūrā līdz 25°C drīkst uzglabāt ne ilgāk par 90 dienām. Par citādu uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Iepakojums sastāvs: balta ZBPE pudelīte (5 ml) ar vairākdevu ABPE pilinātāju, kas novērš satura kontamināciju, pateicoties silīcija vārstuļa sistēmai un atpakaļ pudelītē iepļūstošā gaisa filtrēšanai. Pudelītei ir par atvēršanu liecinošs ABPE skrūvējams vāciņš un tā ir ievietota kartona kastītē.

1 x 5 ml

3 x 5 ml

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 S.A.  
19 Pelplińska Street  
83-200 Starogard Gdański  
Polija

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

17-0150

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 07.07.2017

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

02/2024