

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dorzolamide/Timolol ELVIM, 20 mg/5 mg/ml silmatilgad, lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab 20 mg dorsolamiidi (dorsolamiidvesinikkloriidina) ja 5 mg timolooli (timoloolmaleaadina).

INN: *Dorzolamidum, timololum.*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ml lahust sisaldab 0,075 mg bensalkooniumkloriidi (0,15 mg bensalkooniumkloriidi 50% lahust).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus.

Steriilne, selge, kergelt viskoosne, värvitu vesilahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kõrgenenud silmasisese rõhu ravi avatudnurga glaukoomi või pseudoeksfoliatiivse glaukoomiga patsientidel, kui monoterapia lokaalse beetablokaatoriga ei ole olnud piisav.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annuseks on üks tilk Dorzolamide/Timolol ELVIM't haige(te)sse silma(desse) (konjunktivaalkotti) kaks korda ööpäevas.

Koos mõne teise lokaalselt manustatava silmaravimiga kasutades peab Dorzolamide/Timolol ELVIM'i ja teise ravimi manustamise vahe olema vähemalt 10 minutit.

Patsiendile tuleb selgitada, et enne ravimi kasutamist tuleb pesta käed ning vältida pudeli otsa kokkupuudet silma või selle ümbrusega.

Korrekse annustamise tagamiseks ei tohi tilguti ava kunstlikult suurendada.

Patsiendile tuleb samuti selgitada, et silmalahuse ebaõigel käsitsemisel võib see saastuda levinud bakteritega, mis teadaolevalt põhjustavad silmapõletikke. Infitseeritud silmalahuse kasutamine võib põhjustada tõsist silmakahjustust ja sellele järgnevat nägemise kaotust.

Patsiendile tuleb õpetada Dorzolamide/Timolol ELVIM pudeli õiget käsitsemist.

Lapsed

Ravimi efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

Ravimi ohutus alla 2-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud (teavet ravimi ohutuse kohta lastel vanuses ≥ 2 ...6 eluaasta vt lõik 5.1).

Manustamismeetod:

1. Enne ravimi esmakordset kasutamist tuleb veenduda, et turvariba pudeli kaelal on terve. Vahemik pudeli ja korgi vahel on avamata ravimipudeli korral normaalne.
2. Patsient peab pesema oma käed.
3. Eemaldada pudeli kork.
4. Patsient peab pea tahapoole kallutama ja alumist silmalaugu tuleb tõmmata kergelt allapoole nii, et moodustuks väike tasku silmalau ja silmamuna vahele.
5. Keerata pudel põhjaga ülespoole ja vajutada kergelt, kuni tilk ravimit läheb silma. PUDELI OTSIKUGA EI TOHI PUUDUTADA SILMA EGA SILMALAUGU.
6. Patsient peaks vajutama sõrmega ninapoolsele silmanurgale või sulgema silma 2 minutiks. See aitab vältida ravimi sattumist ülejäänud organismi.
7. Korrata punkte 4 kuni 6 teise silma puhul, kui see on vajalik.
8. Panna kork pudelile tagasi ja sulgeda pudel tihedalt kohe pärast kasutamist.

4.3 Vastunäidustused

Dorzolamide/Timolol ELVIM on vastunäidustatud patsientidel, kellel on:

- äge hingamisteede haigus, sh bronhiaalastma või varem põetud bronhiaalastma või raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus.
- siinusbradükardia, *sick*-siinus sündroom, sinuatriaalne blokaad, II või III astme atrioventrikulaarne blokaad, mis ei allu südamestimulaatorile, kliiniliselt väljendunud südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk.
- raske neerukahjustus (CrCl <30 ml/min) või hüperkloreemiline atsidoos.
- ülitundlikkus ühe või mõlema toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Ülaltoodu põhineb ravimi üksikute komponentide omadustel ja ei ole spetsiifiline sellele kombinatsioonile.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kardiovaskulaarsed/Respiratoorsed reaktsioonid

Sarnaselt teistele lokaalselt manustatavatele silmaravimitele imendub ka timolool süsteemselt. Beetaadrenergilise komponendi timolooli sisalduse tõttu võivad tekkida sama tüüpi kardiovaskulaarsed, pulmonaarsed ja teised kõrvaltoimed nagu süsteemsete beetablokaatorite manustamisel. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus pärast silmaravimi lokaalset manustamist on väiksem kui pärast süsteemset manustamist. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Südame häired

Kardiovaskulaarsete haigustega (nt südame koronaartõbi, Prinzmetali stenokardia ja südamepuudulikkus) ja beetaadrenoblokaatoritega hüpotensiivset ravi saavatel patsientidel tuleb seisundit kriitiliselt hinnata ning kaaluda ravivõimalust teiste toimeainetega. Kardiovaskulaarsete haigustega patsiente tuleb jälgida nende haigusseisundi halvenemise sümptomite ning kõrvaltoimete esinemise suhtes.

Negatiivse toime tõttu juhtivusajale tohib beetablokaatoreid esimese astme atrioventrikulaarse blokaadiga patsientidele manustada ainult ettevaatusega.

Vaskulaarsed häired

Raskete perifeersete tsirkulatoorsete häiretega (nt Raynaud' tõve rasked vormid või Raymoud' sündroom) patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Respiratoorsed häired

Beetablokaatorit sisaldavate mõnede silmaravimite manustamise järgselt on teatatud respiratoorsetest reaktsioonidest, sh bronhospasmi tagajärjel esinenud surmajuhtumitest astmaga patsientidel.

Dorzolamide/Timolol ELVIM't tuleb kasutada ettevaatusega kerge/mõõduka kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel ja ainult juhul, kui võimalik ravist saadav kasu ületab raviga kaasnevad riskid.

Maksakahjustus

Dorsolamiid/timolool silmatilkade lahust ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud, mistõttu seda tuleb neil patsientidel kasutada ettevaatusega.

Immunoloogia ja ülitundlikkus

Sarnaselt teiste lokaalselt manustatavatele silmaravimitele võivad selle ravimi toimeained imenduda ka süsteemselt.

Dorsolamiid sisaldab on sulfoonamiidrühma, mis samuti esineb sulfoonamiidides. Lokaalsel manustamisel võivad seetõttu esineda sama tüüpi kõrvaltoimed nagu sulfoonamiidide süsteemsel manustamisel, kaasa arvatud rasked reaktsioonid, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs. Kui ilmnevad tõsised kõrvaltoimed või ülitundlikkusreaktsioonid, tuleb ravimi kasutamine lõpetada.

Dorsolamiid/timolool silmatilkade lahuse kasutamisel on täheldatud dorsolamiidvesinikkloriidi silmatilkade puhul kirjeldatud lokaalsete kõrvaltoimete teket. Selliste reaktsioonide esinemisel tuleks kaaluda Dorzolamide/Timolol ELVIM ravi katkestamist.

Patsiendid, kellel on esinenud atoopiat või rasket anafülaktilist reaktsiooni erinevate allergeenide suhtes, võivad beetablokaatorite kasutamise ajal olla tundlikumad nende allergeenidega korduva kokkupuute suhtes ning halvasti reageerida tavalistele adrenaliini annustele, mida kasutatakse anafülaktiliste reaktsioonide raviks.

Samaaegne ravi

Toime silma siserõhule või süsteemsete beetablokaatorite teadaolevad toimed võivad tugevneda, kui timolooli manustatakse patsientidele, kes juba saavad ravi süsteemse beetablokaatoriga. Nende patsientide ravivastust tuleb hoolikalt jälgida. Kahe lokaalse beetaadrenoblokaatori kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Dorsolamiidi ja suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

Ravi katkestamine

Sarnaselt süsteemsetele beetablokaatoritele, tuleb ravi katkestamise vajadusel timolooli sisaldavaid silmaravimeid südame isheemiatõvega patsientidel jätta ära järk-järgult.

Beetablokaatorite lisatoimed

Hüpoglükeemia/diabeet

Beetablokaatoreid tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on oht spontaanseks hüpoglükeemiaks või ebastabiilse diabeediga patsientidele, kuna beetablokaatorid võivad maskeerida akuutse hüpoglükeemia sümptomeid.

Beetablokaatorid võivad varjata ka hüpertüreooosi sümptomeid. Beetablokaatorite järsk ärajätmine võib põhjustada sümptomite halvenemist.

Sarvkesta haigused

Beetablokaatoreid sisaldavad silmaravimid võivad indutseerida silmade kuivust. Sarvkesta haigustega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Üldanesteesia

Beetablokeeriva toimega oftalmoloogilised preparaadid võivad blokeerida süsteemse beeta-agonisti, näiteks adrenaliini toime. Anestesioloogile tuleb teavitada, kui patsient saab timolooli.

Ravi beetablokaatoritega võib ägestada *myasthenia gravis* 'e sümptomeid.

Karboanhüdraasi inhibiitorite lisatoimed

Ravi suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitoritega on seostatud neerukivitõve tekkega happeleelistasakaalu häirumise tagajärjel, seda eelkõige patsientidel, kellel on anamneesis neerukivide esinemine. Kuigi dorsolamiid/timolool silmatilkade lahuse kasutamise ajal ei ole täheldatud happeleelistasakaalu häireid, on harvadel juhtudel teatatud neerukivitõve tekkest. Kuna Dorzolamide/Timolol ELVIM sisaldab lokaalselt manustatavat karboanhüdraasi inhibiitorit, mis imendub süsteemselt, võib varasemas anamneesis neerukivitõbe põdenud patsientidel olla Dorzolamide/Timolol ELVIM kasutamise ajal suurem risk neerukivitõve tekkeks.

Muud

Ägeda suletudnurga glaukoomi ravi nõuab lisaks silmasisese rõhu langetamisele ka terapeutilist sekkumist. Dorsolamiid/timolool silmatilkade lahust ei ole uuritud ägeda suletudnurgaga glaukoomi ravis.

Sarvkesta krooniliste defektidega ja/või intraokulaarse operatsiooni läbiteinud patsientidel on dorsolamiidi kasutamisel teatatud sarvkesta turse ja pöördumatu sarvkesta dekompensatsiooni tekkest. Patsientidel, kellel on madal endoteeli rakkude arv, on suurenenud potentsiaal sarvkesta ödeemi tekkimiseks. Dorzolamide/Timolol ELVIM'i tuleb sellistele patsientide gruppidele määrata ettevaatusega.

On teatatud soonkesta irdumisest seoses filtratsiooniprotseduuride järgselt vesivedeliku produktsiooni pärssivate ravimite (nt timolool, atsetasoolamiid) manustamisega.

Sarnaselt teiste glaukoomivastaste ravimite kasutamisele on osadel patsientidel pikaajalise ravi korral timoloolmalaadi silmapreparaatidega teatatud ravimi toime nõrgenemisest. Siiski ei ole kliinilistes uuringutes, kus 164 patsienti kasutas ravimit vähemalt kolm aastat, täheldatud olulisi erinevusi silmasisese rõhu keskmiste näitajate osas pärast algset stabiliseerumist.

Kontaktläätsede kasutamine

Dorzolamide/Timolol ELVIM sisaldab säilitusainet bensalkooniumkloriidi, mis teadaolevalt muudab pehmete kontaktläätsede värvust. Kontaktläätsed tuleb eemaldada enne ravimi silma tilgutamist ja neid ei tohi tagasi panna enne vähemalt 15 minuti möödumist.

On teatatud, et bensalkooniumkloriid põhjustab silmade ärritust, kuiva silma sümptomeid ja võib mõjutada pisarakilet ja sarvkesta pinda. Ettevaatusega tuleb kasutada kuiva silma sündroomiga patsientidel ja patsientidel, kelle sarvkest võib olla kahjustatud. Pikaajalise kasutuse korral tuleb patsiente jälgida.

Lapsed

Vt lõik 5.1.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiifilisi ravimite koostoime uuringuid ei ole dorsolamiid/timolooli silmatilkade lahusega läbi viidud.

Kliinilistes uuringutes kasutati dorsolamiid/timolool silmatilkade lahust koos järgmiste süsteemselt manustatavate ravimitega ilma ebasoovitavate koostoimete ilmumiseta: AKE inhibiitorid, kaltsiumikanali blokaatorid, diureetikumid, mittesteroidsed põletikuvastased ained (sh atsetüülsalitsüülhape) ja hormoonid (nt östrogeen, insuliin, türoksiin).

Beetablokaatorite silmalahuse samaaegsel manustamisel koos suukaudsete kaltsiumikanalite blokaatorite, katehoolamiinide taset kahandavate ravimite või beetaadrenoblokaatorite,

antiarütmikumide (sh amiodaroon), südameglükosiidide, parasümpatomimeetikumide, guanetidiini, narkootiliste ainete ja monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitoritega esineb võimalus ravimite toime kumuleerumiseks, mille tagajärjeks on hüpotensioon ja/või väljendunud bradükardia.

CYP2D6 inhibiitorite (nt kinidiin, fluoksetiin, paroksetiin) ja timolooli kombineerimisel on kirjeldatud süsteemse beetablokaadi tugevnemist (nt südame löögisageduse aeglustumine, depressioon).

Kuigi Dorzolamide/Timolol ELVIM üksinda mõjutab pupilli suurust vähesel määral või üldsegi mitte, on beetablokaatorit sisaldava silmaravimi ja adrenaliini (epinefriin) kooskasutamisel aeg-ajalt teatatud müdriaasi tekkest.

Beetablokaatorid võivad suurendada antidiabeetiliste ravimite hüpoglükeemilist toimet.

Suukaudsete beetaadrenoblokaatorite manustamisel võib klonidiinravi lõpetamisele järgneda tagasilöögiefektina tekkinud hüpertensiooni süvenemine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Dorzolamide/Timolol ELVIM't ei tohi raseduse ajal kasutada.

Dorsolamiid

Ravimi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt adekvaatseid kliinilisi andmeid. Küülikutel põhjustas dorsolamiid emasloomale toksilistes annustes teratogeenset toimet (vt lõik 5.3).

Timolool

Timolooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt adekvaatseid andmeid. Timolooli ei tohi raseduse ajal kasutada ilma absoluutse vajaduseta. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Epidemioloogilistes uuringutes ei ole ilmnenud väärenguid põhjustavat toimet, kuid esineb üsasisese kasvupeetuse risk kui beetablokaatoreid manustatakse suu kaudu. Lisaks on vastsündinul täheldatud beetablokaadi sümptomeid (nt bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne distress ja hüpoglükeemia), kui beetablokaatoreid manustati kuni sünnituseni. Kui Dorzolamide/Timolol ELVIM't manustatakse kuni sünnituseni, tuleb vastsündinut esimestel elupäevadel hoolikalt jälgida.

Imetamine

Ei ole teada, kas dorsolamiid eritub rinnapiima. Lakteerivatel rottidel vähendas dorsolamiidi manustamine järglaste kaalutõusu. Beetablokaatorid erituvad rinnapiima. Siiski ei ole terapeutilistes annustes silmatilkadena manustatud timolooli kogused rinnapiimas piisavad, et põhjustada beetablokaadi kliinilisi nähtusid imikul. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Kui ravi Dorzolamide/Timolol ELVIM'iga on vajalik, ei ole imetamine soovitatav.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Võimalikud kõrvaltoimed (nt nägemise ähmastumine) võivad mõnedel patsientidel mõjutada autojuhtimise ja/või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Dorsolamiidi/timolooli silmatilkade lahuse kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed olid kooskõlas varem teadaolevate dorsolamiidvesinikkloriidi ja või timoloolmaleaadi kõrvaltoimetega.

Kliinilistes uuringutes raviti dorsolamiid/timolooli silmatilkade lahusega 1035 patsienti. Ligikaudu 2,4% kõikidest haigetest katkestas ravi lokaalsete kõrvaltoimete tõttu silmas. Ligikaudu 1,2%

kõikidest patsientidest katkestas ravi lokaalsete, ilmselt allergiliste või ülitundlikkusreaktsioonide tõttu silmas (näiteks silmalau põletik ja konjunktiviit).

Sarnaselt teistele lokaalselt manustatavatele silmaravimitele imendub timolool süsteemselt. See võib põhjustada süsteemselt manustatavate beetablokaatoritega sarnaseid kõrvaltoimeid. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus pärast silmaravimi lokaalset manustamist on väiksem kui pärast süsteemset manustamist.

Kliiniliste uuringute käigus ja turuletulekujärgselt on dorsolamiid/timolooli silmatilkade lahuse või ühe selles sisalduva toimeainega seoses teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass (MedRA)	Formulatsioon	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata**
Immuun-süsteemi häired	<u>Dorsolamiid/timolool silmatilgad, lahus</u>				süsteemsete allergiliste reaktsioonide sümptomid, sh angioödeem, urtikaaria, pruritus, lööve, anafülaksia	
	<u>Timolool-maleaadi silmatilgad, lahus</u>				süsteemsete allergiliste reaktsioonide sümptomid, sh angioödeem, urtikaaria, lokaalne ja generaliseerunud lööve, anafülaksia	pruuritus
Ainevahetus- ja toitumishäired	<u>Timolool-maleaadi silmatilgad, lahus</u>					hüpoglükeemia
Psühhiaatrilised häired	<u>Timolool-maleaadi silmatilgad, lahus</u>			depressioon*	unetus*, hirmunenäod*, mälukaotus	hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired	<u>Dorsolamiid-vesinikkloriidi silmatilgad, lahus</u>		peavalu*		pearinglus*, paresteesia*	
	<u>Timolool-maleaadi silmatilgad, lahus</u>		peavalu*	pearinglus*, minestus*	paresteesia*, <i>myasthenia gravis</i> 'e nähtude ja sümptomite ägenemine, libiido langus*, peajuveresoonte haigused*, peaju isheemia	
Silma kahjustused	<u>Dorsolamiid/Timolool silmatilgad, lahus</u>	kipitus- ja torkimis-tunne	konjunktiviit, nägemise ähmastumine, sarvkesta			

			erosioon, silma sügelemine, pisaravool			
	<u>Dorsolamiid-vesinikkloriidi silmatilgad, lahus</u>		silmalau põletik*, silmalau ärritus*	iridotsükliit*	ärritus, sh punetus*, valu*, koorikute teke silmalaugudele*, mõõduv müopia (mis mõõduv ravi katkestamisel), sarvkesta turse*, okulaarne hüpotoonia*, soonkesta irdumine (trabekulektoomia järgselt)*	silmas oleva võõrkeha aisting
	<u>Timolool-maleaadi silmatilgad, lahus</u>		silma ärrituse sümptomid, sh blefariit*, keratiit*, sarvkesta tundlikkuse vähenemine ja silmade kuivus*	nägemishäired, sh refraktiivsed muutused (osadel juhtudel seoses miootikumide ärajätmisega)*	lauvaje, kahelinägemine, soonkesta irdumine trabekulektoomia järgselt* (vt lõik 4.4)	sügelus, pisaravool, punetus, ähmane nägemine, sarvkesta erosioon
Kõrva ja labürindi kahjustused	<u>Timolool-maleaadi silmatilgad, lahus</u>				tinnitus*	
Südame häired	<u>Dorsolamiid-vesinikkloriidi silmatilgad, lahus</u>					südamepekslemine
	<u>Timolool-maleaadi silmatilgad, lahus</u>			bradükardia*	valu rindkeres*, palpitatsioonid*, tursed*, arütmia*, südame paispuudulikkus*, südameseiskus*, südame blokaad	atrioventrikulaarne blokaad*, südamepuudulikkus*
Vaskulaarsed häired	<u>Timolool-maleaadi silmatilgad, lahus</u>				hüpotensioon*, klaudikatsioon, Raynaud' sündroom*, külmad käed ja jalad*	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<u>Dorsolamiid/timolool silmatilgad, lahus</u>		sinusiit		hingeldus, hingamispuudulikkus, nohu, harva bronhospasm	
	<u>Dorsolamiid-vesinikkloriidi silmatilgad, lahus</u>				ninaverejooks*	düspnoe
	<u>Timolool-</u>			düspnoe*	bronhospasm	

	<u>maleaadi silmatilgad, lahus</u>				(põhiliselt olemasoleva bronhospastilise haigusega patsientidel)*, hingamispuudulikkus, köha*	
Seedetrakti häired	<u>Dorsolamiid/timolool silmatilgad, lahus</u>	düsgeusia				
	<u>Dorsolamiid-vesinikkloriidi silmatilgad, lahus</u>		iiveldus*		kurguärritus, suukuivus*	
	<u>Timolool-maleaadi silmatilgad, lahus</u>			iiveldus*, düspepsia*	kõhulahtisus, suukuivus*	düsgeusia, kõhuvalu, oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<u>Dorsolamiid/Timolool silmatilgad, lahus</u>				kontaktdermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs	
	<u>Dorsolamiid-vesinikkloriidi silmatilgad, lahus</u>				lööve*	
	<u>Timolool-maleaadi silmatilgad, lahus</u>				alopeetsia*, psoriasiformne nahalööve või psoriaasi ägenemine*	nahalööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<u>Timolool-maleaadi silmatilgad, lahus</u>				süsteemne erütematoosne luupus	müalgia
Neerude ja kuseteede häired	<u>Dorsolamiid/Timolool silmatilgad, lahus</u>			neerukivitõbi		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	<u>Timolool-maleaadi silmatilgad, lahus</u>				Peyronie tõbi*, libiido vähenemine	seksuaalne düsfunktsioon
Üldised häired ja manustamis-koha reaktsioonid	<u>Dorsolamiid-vesinikkloriidi silmatilgad, lahus</u>		asteenia/väsimus*			
	<u>Timolool-maleaadi silmatilgad,</u>			asteenia/väsimus*		

	lahus					
--	-------	--	--	--	--	--

*Neid kõrvaltoimeid kirjeldati ka dorsolamiid/timoolool silmatilkade lahuse turuletulekujärgsel kasutamisel.

** Oftalmiliste beetablokaatoritega on täheldatud täiendavaid kõrvaltoimeid ja need võivad tekkida ka Dorzolamide/Timolol ELVIM´iga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad andmed juhusliku või tahtliku dorsolamiid/timoolool silmatilkade lahuse suukaudse manustamisega seotud üleannustamise kohta inimeste poolt.

Sümptomid

On teatatud tahtmatust timooloolmaleaadi silmalahuse üleannustamisest, mille tulemusena ilmnisid beetaadrenoblokaatoritele omased süsteemsed nähud, nagu pearinglus, peavalu, hingeldus, bradükardia, bronhospasm ja südameseiskus. Dorsolamiidi üleannustamise korral kõige sagedamini esinevateks oodatavateks sümptomiteks on elektrolüütide tasakaalu häired, atsidoosi teke ja võimalikud kesknärvisüsteemi nähud.

Inimese poolt dorsolamiidvesinikkloriidi tahtliku või tahtmatu üleannustamise kohta on saadaval ainult piiratud andmed. Suukaudse manustamise järgselt on teatatud somnolentsusest. Lokaalse manustamisega seoses on teatatud järgmistest sümptomitest: iiveldus, pearinglus, peavalu, väsimus, ebatavalised unenäod ja düsfaagia.

Ravi

Ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Jälgida tuleb seerumi elektrolüütide (eriti kaalium) ja vere pH väärtusi. Uuringud on näidanud, et timoolool ei ole kergesti dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: glaukoomivastased preparaadid ja miotikumid - beetablokaatorid, timoolool, kombinatsioonid.

ATC-kood: S01ED51

Toimemehhanism

Dorzolamide/Timolol ELVIM koosneb kahest toimeainest – dorsolamiidvesinikkloriidist ja timooloolmaleaadist. Mõlemad toimeained langetavad kõrgeenenud silmasisest rõhku vesivedeliku sekretsiooni vähendamise teel, tehes seda erinevate mehhanismide teel.

Dorsolamiidvesinikkloriid on tugev karboanhüdraas-II-inhibiitor. Karboanhüdraasi inhibeerimise tulemusena silma ripsjätketes väheneb vesivedeliku produktsioon, eeldatavalt aeglustub bikarbonaatioonide moodustumine, millele järgneb naatriumi ja vedeliku transpordi vähenemine. Timooloolmaleaat on mitteselektiivne beetaadrenoblokaator. Timooloolmaleaadi silmasisest rõhku alandava toime täpne mehhanism ei ole käesolevaks hetkeks täiesti selge, kuigi üks uuring fluorestsüiniga ja tonograafilised uuringud viitavad sellele, et peamine toime võiks olla seotud vesivedeliku produktsiooni vähendamisega. Osades uuringutes on aga täheldatud ka vesivedeliku äravoolu kerget paranemist. Nende kahe aine kombinatsioonil on aditiivne toime silmasisese rõhu langetamisel, võrreldes mõlema preparaadi eraldi manustamisega.

Pärast lokaalset manustamist langetab Dorzolamide/Timolol ELVIM kõrgeenenud silmasisest rõhku, olenemata sellest, kas see on seotud glaukoomiga või mitte. Silmasisese rõhu tõus on nägemisnärvikahjustuse ja glaukoomist põhjustatud vaatevälja kaotuse patogeneesis peamine riskifaktor. Dorzolamide/Timolol ELVIM langetab silmasisest rõhku, omamata miotikumidele sarnaseid kõrvaltoimeid, nagu hämaras nägemise häired, akommodatsioonispasm ja pupilli ahenemine.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilised toimed

Kuni 15 kuud kestnud kliinilistes uuringutes võrreldi kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul enne magamaheitmist) manustatud dorsolamiid/timolool silmatilkade lahuse silmasisest rõhku langetavat toimet 0,5% timolooliga ja 2,0% dorsolamiidiga (manustatuna eraldi või kombinatsioonis) glaukoomi või silmasisese hüpertensiooniga patsientidel, kellel nende ravimite koosmanustamine oli näidustatud. Uuring hõlmas nii ravimata patsiente kui ka timolooli monoterapiaga rahuldavat ravitulemust mittedaanud patsiente. Enamik patsientidest sai enne kliinilisse uuringusse kaasamist monoterapiat lokaalse beetaadrenoblokaatoriga. Kombineeritud andmete analüüsil ilmnes, et kaks korda ööpäevas manustatud dorsolamiid/timolool silmatilkade lahusel on suurem silmasisest rõhku langetav toime kui monoterapiana kasutatud 2%-l dorsolamiidil manustatuna kolm korda ööpäevas või 0,5%-l timoloolil manustatuna kaks korda ööpäevas. Kaks korda ööpäevas manustatud dorsolamiid/timolool silmatilkade lahuse silmasisest rõhku langetav toime on võrdväärne dorsolamiidi ja timolooli samaaegse manustamisega kaks korda ööpäevas. Dorsolamiid/timolool silmatilkade lahuse silmasisest rõhku langetavat toimet manustamisel kaks korda ööpäevas hinnati päeva erinevatel aegadel. Toime ei muutunud ka pikaajalise raviga.

Lapsed

Läbi on viidud 3-kuuline kontrollitud uuring, mille esmane eesmärk oli dokumenteerida dorsolamiidvesinikkloriidi 2% silmalahuse ohutus alla 6 aasta vanustel lastel. Selle uuringu avatud faasis manustati dorsolamiid/timolool silmatilkade lahust 30 patsiendile vanuses 2...6 eluaastat, kellel ei olnud dorsolamiidi või timolooli monoterapiaga saavutatud silmasisese rõhu piisavat langust. Ravimi efektiivsust nendel patsientidel ei ole tõestatud. Selles väikeses patsientide grupis oli kaks korda ööpäevas manustatud dorsolamiid/timolool silmatilkade lahust üldiselt hästi talutatav; 19 patsienti osales raviperioodil kuni lõpuni ja 11 patsienti katkestas ravi operatsiooni, ravimi muutuse või muude põhjuste tõttu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Dorsolamiidvesinikkloriid

Erinevalt suu kaudu manustatavatest karboanhüdraasi inhibiitoritest võimaldab dorsolamiidvesinikkloriidi lokaalne manustamine avaldada toimet otse silmas ja seda suhteliselt väikeste annuste juures ja seega ka väiksema süsteemse eksponeeritusega. Kliinilistes uuringutes langes silmasisene rõhk ilma suukaudsetele karboanhüdraasi inhibiitoritele omaste happeleelistasakaalu häirete ja elektrolüütide tasakaalu muutusteta.

Lokaalsel manustamisel imendub dorsolamiid süsteemselt. Et hinnata võimalikku süsteemset karboanhüdraasi inhibeerimist lokaalse manustamise järgselt, mõõdeti toimeaine ja metaboliidi kontsentratsioone erütrotsüütides ja plasmas ning karboanhüdraasi inhibeerimist erütrotsüütides. Kuna dorsolamiid seondub selektiivselt karboanhüdraas-II'ga (KA-II), siis pikaajalisel kasutamisel kumuleerub ta erütrotsüütidesse, samal ajal kui plasmas on dorsolamiid sedastatav äärmiselt väikeses kontsentratsioonis. Lähtetoimeaine moodustab ainsa metaboliidi – N-desetüüli, mis inhibeerib KA-II vähemal määral kui lähtetoimeaine, kuid inhibeerib ka vähemaktiivset isoensüümi karboanhüdraas-I (KA-I). Metaboliit kuhjub samuti erütrotsüütidesse, kus ta seondub põhiliselt KA-I'ga. Dorsolamiid seondub mõõdukalt plasmavalkudega (ligikaudu 33%). Dorsolamiid eritub peamiselt muutumatul kujul uriiniga; metaboliit eritub samuti uriiniga. Pärast ravimi manustamise lõpetamist elimineerub dorsolamiid erütrotsüütidest mittelineaarselt; algselt langeb toimeaine kontsentratsioon järsult, millele järgneb aeglasem eliminatsiooni faas poolväärtusajaga ligikaudu neli kuud.

Kui dorsolamiidi anti suukaudselt, et jäljendada maksimaalset süsteemset ekspositsiooni pärast pikaajalist lokaalset manustamist, saabus püsikontsentratsioon 13 nädala jooksul. Stabiilses faasis ei leidunud plasmas praktiliselt üldse vabal kujul toimeainet ega tema metaboliiti; KA inhibeerimine punalibledes oli väiksem kui oleks seda vaja neerufunktsiooni või hingamishäirete tekkeks. Sarnaseid farmakokineetilisi omadusi täheldati ka pärast dorsolamiidvesinikkloriidi pikaajalist lokaalset manustamist. Mõnedel neerufunktsiooni häirega eakatel patsiendil (CrCl 30...60 ml/min) leiti punalibledes metaboliidi kõrgemaid kontsentratsioone, kuid sellega ei seostatud märkimisväärset karboanhüdraasi inhibeerimist ega ka kliiniliselt oluliste süsteemsete kõrvaltoimete teket.

Timoolmaleaat

Kliinilises uuringus määrati toimeaine kontsentratsiooni plasmas kuuel patsiendil pärast 0,5% timoolmaleaadi silmatilkade manustamist kaks korda ööpäevas. Keskmine plasmakontsentratsioon pärast hommikust manustamist oli 0,46 nanogrammi/ml ja pärast õhtust manustamist 0,35 nanogrammi/ml.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ravimi üksikute toimeainete okulaarne ja süsteemne ohutusprofiil on hästi tõestatud.

Dorsolamiid

Küülikutel oli emasloomale toksiliste dorsolamiidi annuste manustamine seotud metaboolse atsidoosi ja lülikehade väärengute tekkega.

Timoolool

Loomkatsetes ei ole ilmnenud teratogeenset toimet.

Loomkatsetes ei esinenud silmas lokaalseid kõrvaltoimeid dorsolamiidvesinikkloriidi ning timoolmaleaadi silmalahuse monoterapia ega dorsolamiidvesinikkloriidi ja timoolmaleaadi koosmanustamise korral. *In vivo* ja *in vitro* uuringud mõlema toimeainega ei ole viidanud mutageensele toimele. Seetõttu puudub Dorzolamide/Timolol ELVIM 'i raviannustes manustamisel märkimisväärne risk inimese ohutusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)
Hüdrosüetüütselluloos
Naatriumtsitraat
Naatriumhüdrosiid (pH kohandamiseks)
Bensalkooniumkloriidi 50%-line lahus
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast esmakordset avamist: 28 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pappkarbis on valge läbipaistmatu keskmise tihedusega polüetüleenist silmaravimi pudel suletud LDPE-st tilgutiotsaga ja HDPE-st keeratava, turvaribaga korgiga.

Pakendi suurused: 1, 3 või 6 pudelt, igas pudelis on 5 ml lahust.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SIA ELVIM
Kurzemes pr.3G
Rīga, LV-1067
Läti

8. MÜÜGILOA NUMBER

738511

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.03.2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09.05.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuli 2022