

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vizidor Duo 20 mg/5 mg/ml silmatilgad, lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab 20 mg dorsolamiidi (vesinikkloriidina) ja 5 mg timolooli (maleaadina).

INN: *Dorzolamidum, timololum.*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus.

Selge värvitu veidi viskoosne vesilahus, pH vahemikus 5,0...6,0 ja osmolaalsus 251...289 mOsM/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annus on üks tilk Vizidor Duo silmatilkade lahust haige(te) silma(de) konjunktivaalkotti kaks korda ööpäevas.

Teise lokaalse silmaravimi kasutamisel tuleb Vizidor Duo silmatilku ja teist ravimit manustada vähemalt 10-minutilise intervalliga.

Vizidor Duo silmatilkade lahus on steriilne lahus, mis ei sisalda säilitusainet.

Mitmeannuselises mahutis olevat lahust võib haige(te)sse silma(desse) manustamiseks kasutada kuni 28 päeva jooksul pärast esmakordset avamist.

Patsiente tuleb juhendada, et nad enne kasutamist peseksid käsi ja väldiksid mahuti otsa kokkupuutumist silma või seda ümbritsevate struktuuridega, sest see võib põhjustada silmavigastusi.

Patsientidele tuleb samuti öelda, et valesti käsitsetud silmalahused võivad saastuda levinud bakteritega, mis teadaolevalt põhjustavad silmainfektsioone. Saastunud lahuste kasutamine võib põhjustada tõsist silmakahjustust ja sellele järgnevat nägemise kaotust.

Süsteemse imendumise vähendamiseks tuleb avaldada survet silma ninapoolsele nurgale või sulgeda silmad 2 minutiks. See võib vähendada süsteemsete kõrvaltoimete esinemist ja tugevdada lokaalset toimet.

Kasutusjuhend

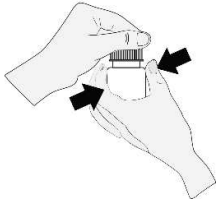
Enne silmatilkade manustamist

- Kasutajaid tuleb juhendada, et nad peseksid enne pudeli avamist käsi.
- Samuti tuleb kasutajatele öelda, et nad ei manustaks seda ravimit, kui nad märkavad enne esmakordset kasutamist, et pudelikaelal olev turvakinnitus on katki.

- Esmakordsel kasutamisel peab patsient enne ravimi silma tilgutamist kõigepealt harjutama tilgutuspudeli kasutamist, pigistades seda aeglaselt, et väljutada üks tilk õhku, silmast eemale.
- Kui patsient on veendunud, et suudab väljutada ühe tilga korraga, peab patsient valima asendi, mis on tema jaoks kõige mugavam silmatilkade manustamiseks (patsient võib istuda, lamada selili või seista peegli ees).

Manustamine

1. Pudelit tuleb kinni hoida korgi alt ja pudeli avamiseks korki keerata. Lahuse saastumise vältimiseks ei tohi pudeli ots midagi puudutada.



2. Patsient peab kallutama pea tahapoole ja hoidma pudelit oma silma kohal.



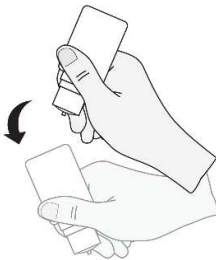
3. Patsient peab tõmbama alumist silmalaugu alla ja vaatama üles. Pudeli keskkohale tuleb õrnalt vajutada ja lasta tilgal silma kukkuda. Arvestada, et pudeli pigistamise ja tilga väljumise vahel võib olla mõnesekundiline viivitus. Pudelit ei tohi pigistada liiga tugevasti.

Patsiente tuleb juhendada, et nad peaksid nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui nad ei ole kindlad, kuidas ravimit manustada.



4. Patsient peab silma paar korda pilgutama, et tilk leviks üle silma.

5. Punkte 2 kuni 4 tuleb korrata ravimi manustamiseks teise silma, kui see on vajalik. Patsiendile tuleb selgelt öelda, kui ravi vajab ainult üks silm, ja sel juhul, kumb silm on haige.



6. Pärast kasutamist ja enne korki tagasipanekut tuleb pudelit üks kord raputada suunaga allapoole tilguti otsa puudutamata, et eemaldada otsalt jääkvedelik. See on vajalik järgmiste tilkade tilgutamise tagamiseks.

7. Pärast seda, kui kõik annused on ära kasutatud, jääb veidi Vizidor Duot pudelisse alles. Patsient ei pea muretsema, sest pudelisse on lisatud lisakogus Vizidor Duot ja patsient saab täieliku koguse Vizidor Duot, nagu tema arst on talle määranud. Pärast ravikuuri lõpetamist pudelisse jäänud ülemäärast ravimit ei tohi kasutada.

Patsiendid ei tohi pärast pudeli esmakordset avamist kasutada silmatilku kauem kui 28 päeva.

Lapsed

Efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

Ohutus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud (Teavet ravimi ohutuse kohta lastel vanuses ≥ 2 ja < 6 eluaastat, vt lõik 5.1).

4.3 Vastunäidustused

Vizidor Duo silmatilkade lahus on vastunäidustatud patsientidele, kellel esinevad järgnevad seisundid:

- reaktiivne hingamisteede haigus, sealhulgas bronhiaalastma või selle varasem esinemine, või raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus;
- siinusbradükardia, siinussõlme nõrkuse sündroom, sinuatriaalne blokaad, teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad, mis ei ole kontrollitav südamerütmuriga, väljendunud südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk;
- raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) või hüperkloreemiline atsidoos;
- ülitundlikkus ühe või mõlema toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ülaltoodu põhineb ravimi üksikute koostisosade omadustel ega ole spetsiifiline sellele kombinatsioonile.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kardiovaskulaarsed/respiratoorsed reaktsioonid

Nagu teised paiksed silmaravimid, imendub ka timolool süsteemselt. Beeta-adrenergilise koostisosa timolooli tõttu võivad tekkida sama tüüpi kardiovaskulaarsed, pulmonaarsed ja teised kõrvaltoimed, mida täheldatakse süsteemsete beetablokaatorite puhul. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus on paiksete silmaravimite manustamise järel väiksem kui süsteemse manustamise korral. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2.

Südame häired

Kardiovaskulaarsete haigustega (nt südame isheemiatõbi, Prinzmetali stenokardia ja südamepuudulikkus) ja hüpotensiooniga patsientidel tuleb ravi beetablokaatoritega kriitiliselt hinnata ning kaaluda ravi teiste toimeainetega. Kardiovaskulaarsete haigustega patsiente tuleb jälgida nende haiguste süvenemise nähtude ja kõrvaltoimete suhtes.

Negatiivse toime tõttu juhteajale tuleb beetablokaatoreid esimese astme atrioventrikulaarse blokaadiga patsientidele manustada ettevaatusega.

Vaskulaarsed häired

Raske perifeerse vereringehäirega (st Raynaud' tõve või Raynaud' sündroomi rasked vormid) patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Respiratoorsed häired

Astmaga patsientidel on teatatud pärast teatud oftalmoloogiliste beetablokaatorite manustamist hingamisteede reaktsioonidest, sealhulgas surmast bronhospasmi tõttu.

Vizidor Duo silmatilku tuleb kerge/mõõduka kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel kasutada ettevaatusega ja ainult siis, kui kasu ületab võimaliku riski.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole seda ravimit uuritud, mistõttu seda tuleb nendel patsientidel kasutada ettevaatusega.

Immunoloogia ja ülitundlikkus

Nagu teiste paikset manustatavate silmaravimite puhul, võib ka see ravimpreparaat imenduda süsteemselt. Dorsolamiid sisaldab sulfoonamiidrühma, mis esineb ka sulfoonamiidides. Seetõttu võivad sama tüüpi kõrvaltoimed, mis esinevad sulfoonamiidide süsteemsel manustamisel, ilmned paiksel manustamisel, sealhulgas rasked reaktsioonid, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs. Kui ilmnevad tõsiste reaktsioonide või ülitundlikkuse nähud, tuleb ravimi kasutamine lõpetada.

Selle ravimpreparaadi kasutamisel on täheldatud dorsolamiidvesinikkloriidi silmatilkade puhul kirjeldatud lokaalsete kõrvaltoimete teket. Selliste reaktsioonide esinemisel tuleb kaaluda ravi lõpetamist Vizidor Duo silmatilkade lahusega.

Beetablokaatorite manustamise ajal võivad patsiendid, kellel on anamneesis atopia või raske anafülaktiline reaktsioon erinevatele allergeenidele, reageerida korduvale kokkupuutele nende allergeenidega tugevamini ega pruugi alluda anafülaktiliste reaktsioonide raviks kasutatava adrenaliini tavalisele annusele.

Samaaegne ravi

Timolooli manustamisel süsteemseid beetablokaatoreid saavatele patsientidele võib tugevneda silmasisest rõhku langetav toime või süsteemse beetablokeeriv toime. Nende patsientide ravivastust tuleb tähelepanelikult jälgida. Kahe lokaalse beeta-adrenergilise blokaatori kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Dorsolamiidi ja suukaudse karboanhüdraasi inhibiitori samaaegset kasutamist ei soovitata.

Ravi katkestamine

Nagu süsteemsete beetablokaatorite puhul, tuleb ravi katkestamise vajaduse korral ka timolooli sisaldav silmaravim südame isheemiatõvega patsientidel jätta ära järk-järgult.

Beetablokaadi täiendavad toimed

Hüpopglükeemia/diabeet

Beetablokaatoreid tuleb manustada ettevaatusega nendele patsientidele, kelle esineb spontaanset hüpopglükeemiat või labiilset diabeeti, sest beetablokaatorid võivad varjata ägeda hüpopglükeemia sümptomeid.

Beetablokaatorid võivad samuti varjata hüpertüreoidismi nähte. Ravi järsk katkestamine võib kiirendada sümptomite süvenemist.

Sarvkesta haigused

Oftalmilised beetablokaatorid võivad põhjustada silmade kuivust. Sarvkesta haigustega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Kirurgiline anesteesia

Oftalmoloogilised beetablokeerivad ravimid võivad blokeerida süsteemsete beeta-agonistide, nt adrenaliini toimet. Anestesioloogile tuleb öelda, kui patsient saab timolooli.

Ravi beetablokaatoritega võib süvendada myasthenia gravis'e sümptomeid.

Karboanhüdraasi inhibeerimise täiendavad toimed

Ravi suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitoritega on seostatud urolitiaasiga happe ja aluse tasakaalu häirimise tagajärjel, eriti patsientidel, kellel on varem esinenud neerukivitõbe. Kuigi dorsolamiidi/timolooli (säilitusainega koostis) puhul ei ole täheldatud happe-aluse tasakaalu häireid, on harvadel juhtudel teatatud neerukivitõvest. Kuna Vizidor Duo silmatilkade lahus sisaldab paikset manustatavat karboanhüdraasi inhibiitorit, mis imendub süsteemselt, võib varasema neerukivitõve anamneesiga patsientidel olla suurem risk neerukivitõve tekkeks selle ravimi kasutamise ajal.

Muu

Ägeda suletudnurga glaukoomi ravi nõuab lisaks okulaarsetele hüpotensiivsetele ravimitele ka terapeutilisi sekkumisi. Selle ravimi kasutamist ägeda suletudnurga glaukoomiga patsientidel ei ole uuritud.

Olemasolevate krooniliste sarvkesta defektidega ja/või intraokulaarse operatsiooni läbiteinud patsientidel on dorsolamiidi kasutamise ajal teatatud sarvkesta turse ja sarvkesta pöördumatu dekompensatsiooni tekkest. Väikese endoteelirakkude arvuga patsientidel esineb suurenenud võimalus sarvkesta turse tekkimiseks. Vizidor Duo silmatilkade lahuse määramisel nendele patsientide rühmadele tuleb rakendada ettevaatusabinõusid.

Vesivedeliku teket pärssivate ravimite (nt timolool, atsetasoolamiid) manustamisel pärast filtrimisprotseduure on teateid soonkesta irdumisest.

Nagu teiste glaukoomiravimite kasutamisel, on mõnedel patsientidel pärast pikaajalist ravi teatatud ravivastuse nõrgenemisest ka oftalmilisele timoloolmaleaadile. Kliinilistes uuringutes, milles 164 patsienti jälgiti vähemalt kolm aastat, ei täheldatud siiski silmasisese keskmise rõhu olulist erinevust pärast algset stabiliseerumist.

Patsiendid, kellel on anamneesis kontaktülitundlikkus hõbeda suhtes, ei tohi seda ravimit kasutada, sest tilgad võivad sisaldada hõbedajääke.

Kontaktläätsede kasutamine

Kontaktläätsi kandvatel patsientidel ei ole seda ravimit uuritud.

Lapsed

Vt lõik 5.1.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiifilisi koostoimete uuringuid ei ole säilitusaine vaba Vizidor Duo silmatilkade lahusega läbi viidud.

Kliinilises uuringus säilitusaine vaba dorsolamiidi/timolooliga ei tekkinud kõrvaltoimeid, kui seda ravimpreparaati kasutati koos järgmiste süsteemsete ravimitega: AKE-inhibiitorid, kaltsiumikanali blokaatorid, diureetikumid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (sh aspiriin) ja hormoonid (nt östrogeen, insuliin, türoksiin).

Oftalmilise beetablokaatori lahuse samaaegsel manustamisel suukaudsete kaltsiumikanali blokaatorite, katehoolamiine väljaviiivate ravimite või beetablokaatorite, antiarütmikumide (sh amiodaroon), digitaalsete glükosiidide, parasümpatomimeetikumide, guanetidiini, narkootiliste ainete ja monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega on võimalik aditiivne toime, mis toob kaasa hüpotensiooni ja/või väljendunud bradükardia.

Kombineeritud ravi ajal CYP2D6 inhibiitorite (nt kinidiin, fluoksetiin, paroksetiin) ja timolooliga on teatatud süsteemse beetablokaadi tugevnemisest (nt südame löögisageduse aeglustumine, depressioon).

Kuigi Vizidor Duo silmatilkade lahus eraldi mõjutab pupilli suurust vähesel määral või üldsegi mitte, on oftalmiliste beetablokaatorite ja adrenaliini (epinefriin) kooskasutamisel aeg-ajalt teatatud müdriaasi tekkest.

Beetablokaatorid võivad tugevdada diabeedivastaste ravimite hüpopglükeemilist toimet. Suukaudsete beetablokaatorite manustamisel võib klonidiini ravi lõpetamisele järgneda tagasilöögiefektina tekkinud hüpertensiooni süvenemine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vizidor Duo silmatilkade lahust ei tohi raseduse ajal kasutada.

Dorsolamiid

Kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt kliinilisi andmeid. Küülikutel põhjustas dorsolamiid emasloomale toksilistes annustes teratogeenset toimet (vt lõik 5.3).

Timolool

Timolooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Timolooli võib raseduse korral kasutada ainult äärmise vajaduse korral. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2. Epidemioloogilised uuringud ei ole suukaudsete beetablokaatorite kasutamisel näidanud väärendite esinemist, kuid näitavad emakasisese kasvu peetumist. Lisaks on vastsündinul täheldatud beetablokaadi nähte ja sümptomeid (nt bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne distress ja hüpoglükeemia), kui beetablokaatoreid on manustatud kuni sünnituseni. Kui ravimit kasutatakse sünnituseni, tuleb vastsündinut esimestel elupäevadel hoolikalt jälgida.

Imetamine

Ei ole teada, kas dorsolamiid eritub inimese rinnapiima. Dorsolamiidi saavatel lakteerivatel rottidel täheldati järglaste kaaluübe vähenemist.

Beetablokaatorid erituvad rinnapiima. Siiski ei ole timolooli silmatilkade terapeutiliste annuste juures tõenäoline, et rinnapiimas esineks selline kogus, mis põhjustaks imikul beetablokaadi kliinilisi sümptomeid. Süsteemse imendumise vähendamise kohta vt lõik 4.2. Kui ravi Vizidor Duo silmatilkade lahusega on vajalik, ei soovitata last rinnaga toita.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi mõju kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Võimalikud kõrvaltoimed, nagu hägune nägemine, võivad mõnedel patsientidel mõjutada autojuhtimise ja/või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Säilitusainevaba dorsolamiidi/timolooli kliinilises uuringus täheldatud kõrvaltoimed on olnud sarnased nendega, millest teatati varem dorsolamiidi/timolooli (säilitusainega koostis), dorsolamiidvesinikkloriidi ja/või timoloolmaleaadi korral.

Kliinilistes uuringutes raviti dorsolamiidi/timolooli (säilitusainega koostis) 1035 patsienti. Ligikaudu 2,4% kõikidest patsientidest katkestas ravi dorsolamiidi/timolooli (säilitusainega koostis) paiksete kõrvaltoimete tõttu silmas. Ligikaudu 1,2% kõikidest patsientidest katkestas ravi paiksete kõrvaltoimete tõttu, mis viitasid allergiale või ülitundlikkusele (näiteks silmalau põletik ja konjunktiviit).

Korduvannustega topeltimitatsiooniga võrdlusuuringus on näidatud, et säilitusaineval dorsolamiidil/timoloolil on sarnane ohutusprofiil säilitusainet sisaldava dorsolamiidi/timolooliga.

Nagu teised paikselt manustatavad silmaravimid, imendub ka timolool süsteemsesse vereringesse. See võib põhjustada süsteemsete beetablokaatoritega sarnaseid kõrvaltoimeid. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus on paiksete silmaravimite manustamise järel väiksem kui süsteemse manustamise korral.

Järgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud säilitusainevaba dorsolamiidi/timolooli või selle ühe komponendi puhul kas kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt:

[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 $< 1/1000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)]

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Ravimvorm	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata**
Immuunsüsteemi häired	Säilitusainevaba dorsolamiid/ timolool				süsteemsete allergiliste reaktsioonide nähud ja sümptomid, sh angioödeem, urtikaaria, sügelus, lööve, anafülaksia	
	Timolool-maleaadi silmatilgad, lahus				allergiliste reaktsioonide nähud ja sümptomid, sh angioödeem, urtikaaria, paikne ja generaliseerunud lööve, anafülaksia	sügelus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Timolool-maleaadi silmatilgad, lahus					hüpo-glükeemia
Psühhiaatrilised häired	Timolool-maleaadi silmatilgad, lahus			depressioon*	unetus*, hirmuunenäod*, mälukaotus	hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired	Dorsolamiid-vesinikkloriidi silmatilgad, lahus		peavalu*		pearinglus*, paresteesia*	
	Timolool-maleaadi silmatilgad, lahus		peavalu*	pearinglus*, süngoop*	paresteesia*, <i>myasthenia gravis</i> 'e nähtude ja sümptomite süvenemine, liibido nõrgenemine*, tserebrovaskulaarne atakk*, ajuisheemia	
Silma kahjustused	Säilitusainevaba dorsolamiid/ timolool	põletus- ja torkimistunne	konjunktiviit, ähmane nägemine, sarvkesta erosioon, silma sügelemine, pisaravool			
	Dorsolamiid-vesinikkloriidi silmatilgad, lahus		laupõletik*, lauärritus*	iridotsükliit*	ärritus, sh punetus*, valu*, koorikute teke silmalaugudele*, mööduv müopia (lahenes ravi katkestamisel), sarvkesta turse*, okulaarne hüpotoonia*, soonkesta irdumine (filtratsioonkirurgia järgne)*	võõrkehataunne silmas

	Timolool- maleaadi silmatilgad, lahus		silmaärrituse nähud ja sümptomid, sh blefariit*, keratiit*, sarvkesta vähenenud tundlikkus ja silmade kuivus*	nägemis- häired, sh refraktiivsed muutused (mõnel juhul seoses miootikumide ärajätmisega)*	ptoos, kahelinägemine, soonkesta irdumine filtratsioonkirurgia järel* (vt lõik 4.4)	sügelus, pisaravool, punetus, ähmane nägemine, sarvkesta erosioon
Kõrva ja labüriini kahjustused	Timolool- maleaadi silmatilgad, lahus				tinnitus*	
Südame häired	Timolool- maleaadi silmatilgad, lahus			bradükardia*	valu rinnus*, südame- pekslemine*, tursed*, arütmia*, südame paispuudulikkus*, südameseiskus*, südameblokaad	atrioventriku- laarne blokaad, südame- puudulikkus
	Dorsolamiid- vesinikkloriidi silmatilgad, lahus					<u>palpitat- sioonid</u>
Vaskulaarsed häired	Timolool- maleaadi silmatilgad, lahus				hüpotensioon*, klaudikatsioon, Raynaud' fenomen*, käte ja jalgade külmus*	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Säilitusainevaba dorsolamiid/ timolool		sinusiit		hingeldus, hingamis- puudulikkus, riniit, harva bronhospasm	
	Dorsolamiid- vesinikkloriidi silmatilgad, lahus				ninaverejooks*	düspnoe
	Timolool- maleaadi silmatilgad, lahus			düspnoe*	bronhospasm (peamiselt eelneva bronhospastilise haigusega patsientidel)*, hingamis- puudulikkus, kõha*	
Seedetrakti häired	Säilitusainevaba dorsolamiid/ timolool	düsgeusia				
	Dorsolamiid- vesinikkloriidi silmatilgad, lahus		iiveldus*		kurguärritus, suukuivus*	
	Timolool- maleaadi silmatilgad, lahus			iiveldus*, düspepsia*	kõhulahtisus, suukuivus*	düsgeusia, kõhuvalu, oksendamine
	Säilitusainevaba dorsolamiid/				kontaktdermatiit, Stevensi-Johnsoni	

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	timolool				sündroom, toksiline epidermaalne nekroolüüs	
	Dorsolamiid-vesinikkloriidi silmatilgad, lahus				lööve*	
	Timolool-maleaadi silmatilgad, lahus				alopeetsia*, psoriasiformne lööve või psoriaasi ägenemine*	nahalööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Timolool-maleaadi silmatilgad, lahus				süsteemne erütematoosne luupus	müalgia
Neerude ja kuseteede häired	Säilitusainevaba dorsolamiid/timolool			urolitiaas		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Timolool-maleaadi silmatilgad, lahus				Peyronie' tõbi*, vähenenud libiido	seksuaalfunktsiooni häire
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Dorsolamiid-vesinikkloriidi silmatilgad, lahus		asteenia/kurnatus*			
	Timolool-maleaadi silmatilgad, lahus			asteenia/kurnatus*		

*Neid kõrvaltoimeid täheldati ka dorsolamiidi/timolooli (säilitusainega koostis) puhul turuletulekjärgselt.

**Täiendavaid kõrvaltoimeid on esinenud oftalmiliste beetablokaatorite puhul ja need võivad potentsiaalselt esineda säilitusainevaba dorsolamiidi/timolooliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Puuduvad andmed säilitusainega dorsolamiidi/timolooli või säilitusainevaba dorsolamiidi/timolooli silmatilkade lahusega suukaudse manustamisega seotud juhusliku või tahtliku üleannustamise kohta inimestel.

Sümptomid

On teatatud tahtmatust timoloolmaleaadi silmalahuse üleannustamisest, mille tulemusena ilmsid beeta-adrenoblokaatoritele omased süsteemsed nähud, nagu pearinglus, peavalu, hingeldus, bradükardia, bronhospasm ja südameseiskus. Dorsolamiidi üleannustamise korral kõige sagedamini esinevateks eeldatavateks sümptomiteks on elektrolüütide tasakaaluhäired, atsidoosi teke ja võimalikud kesknärvisüsteemi toimed.

Dorsolamiidvesinikkloriidi tahtliku või tahtmatu üleannustamise kohta inimesel on ainult piiratud andmed. Suukaudse manustamise järgselt on teatatud somnolentsusest. Paikse manustamisega seoses on teatatud järgmistest sümptomitest: iiveldus, pearinglus, peavalu, väsimus, ebatavalised unenäod ja düsfaagia.

Ravi

Ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Tuleb jälgida seerumi elektrolüütide sisaldust (eriti kaaliumisisaldust) ja vere pH-d. Uuringute andmetel ei ole timolool hästi dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: glaukoomivastased preparaadid ja miootikumid, beetablokaatorid, timolool, kombinatsioonid, ATC kood: S01E D51.

Toimemehhanism

Vizidor Duo silmatilkade lahus koosneb kahest toimeainest – dorsolamiidvesinikkloriidist ja timoloolmaleaadist. Mõlemad toimeained langetavad kõrgeenenud silmasisest rõhku vesivedeliku sekretsiooni vähendamise teel, tehes seda erinevate mehhanismide teel.

Dorsolamiidvesinikkloriid on tugev inimese karboanhüdraas-II inhibiitor. Karboanhüdraasi inhibeerimise tulemusena silma ripsjätketes väheneb vesivedeliku tootmine, eeldatavalt bikarbonaatioonide moodustumise aeglustumise tõttu, millele järgneb naatriumi ja vedeliku transpordi vähenemine. Timoloolmaleaat on mitteselektiivne beeta-adrenergiliste retseptorite blokaator. Timoloolmaleaadi silmasisest rõhku alandava toime täpne mehhanism ei ole käesolevaks hetkeks täiesti selge, kuigi üks uuring fluorestsüiniga ja tonograafilised uuringud viitavad sellele, et peamine toime võib olla seotud vesivedeliku tekkimise vähendamisega. Osades uuringutes on aga täheldatud ka vesivedeliku äravoolu kerget paranemist. Nende kahe aine kombinatsioonil on aditiivne toime silmasisese rõhu langetamisel võrreldes kummagi komponendi eraldi manustamisega.

Paikse manustamise järel langetab säilitusaine vaba Vizidor Duo silmatilkade lahus kõrgeenenud silmasisest rõhku, olenemata sellest, kas see on seotud glaukoomiga või mitte. Silmasisese rõhu tõus on nägemisnärv kahjustuse ja glaukoomatoosse nägemisvälja kaotuse patogeneesi peamine riskitegur. Ravim langetab silmasisest rõhku ilma miootikumide sagedaste kõrvaltoimeteta, nagu hämaras nägemise häired, akommodatsioonispasm ja pupilli ahenemine.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilised toimed

Kuni 15 kuud kestnud kliinilistes uuringutes võrreldi kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul enne magamaheitmist) manustatud dorsolamiidi/timolooli (säilitusainega koostis) silmasisest rõhku langetavat toimet 0,5% timolooliga ja 2,0% dorsolamiidiga (manustatuna eraldi ja kombinatsioonis) glaukoomi või okulaarse hüpertensiooniga patsientidel, kellel nende ravimite koosmanustamist peeti uuringutes sobivaks. See hõlmas nii ravimata patsiente kui ka timolooli monoterapiaga ebapiisavalt kontrollitud patsiente. Enamikku patsientidest raviti enne uuringusse kaasamist lokaalse beetablokaatori monoterapiaga. Uuringute kombineeritud andmete analüüsil ilmnas, et kaks korda ööpäevas manustatud dorsolamiidi/timolooli (säilitusainega koostis) oli tugevam silmasisest rõhku langetav toime kui monoterapiana kasutatud 2% dorsolamiidil manustatuna kolm korda ööpäevas või 0,5% timoloolil manustatuna kaks korda ööpäevas. Kaks korda ööpäevas manustatud dorsolamiidi/timolooli (säilitusainega koostis) silmasisest rõhku langetav toime oli võrdväärne dorsolamiidi ja timolooli samaaegse manustamisega kaks korda ööpäevas. Dorsolamiidi/timolooli (säilitusainega koostis) silmasisest rõhku langetavat toimet manustamisel kaks korda ööpäevas hinnati päeva erinevatel aegadel ja see toime säilis ka pikaajalisel manustamisel.

Aktiivse ravimiga kontrollitud paralleelses topeltimitatsiooniga uuringus 261 patsiendil, kellel esines tõusnud silmasisene rõhk ≥ 22 mmHg ühes või mõlemas silmas, oli säilitusaine vaba dorsolamiidi/timolooli silma siserõhku langetav toime võrdne dorsolamiidi/timolooli (säilitusainega

koostis) toimega. Säilitusaine vaba dorsolamiidi/timolooli ohutusprofiil oli sarnane dorsolamiidi/timolooli (säilitusainega koostis) omaga.

Lapsed

Läbi on viidud 3-kuuline kontrolliga uuring, mille esmane eesmärk oli dokumenteerida dorsolamiidvesinikkloriidi 2% silmalahuse ohutus alla 6 aasta vanustel lastel. Selle uuringu avatud faasis manustati dorsolamiidi/timolooli (säilitusainega koostis) 30 patsiendile vanuses alla 6 ja ≥ 2 aasta, kelle silmasisene rõhk ei olnud dorsolamiidi või timolooli monoteeraapiaga piisavalt kontrolli all. Efektiivsus nendel patsientidel ei ole tõestatud. Selles väikeses patsientide rühmas oli kaks korda ööpäeva manustatud dorsolamiidi/timolooli (säilitusainega koostis) üldiselt hästi talutav; 19 patsienti osales raviperioodi lõpuni ja 11 patsienti katkestas ravi operatsiooni, ravi muutuse või muude põhjuste tõttu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Dorsolamiidvesinikkloriid

Erinevalt suukaudsetest karboanhüdraasi inhibiitoritest võimaldab dorsolamiidvesinikkloriidi paikne manustamine avaldada toimet otse silmas oluliselt väiksemate annuste juures ja seetõttu väiksema süsteemse ekspositsiooniga. Kliinilistes uuringutes langes silmasisene rõhk ilma suukaudsetele karboanhüdraasi inhibiitoritele omaste happe-leelise tasakaalu häirete või elektrolüütide tasakaalu muutusteta.

Paiksel manustamisel jõuab dorsolamiid süsteemsesse vereringesse. Et hinnata võimalikku süsteemset karboanhüdraasi inhibeerimist paikse manustamise järel, mõõdeti toimeaine ja tema metaboliidi kontsentratsioone erütrotsüütides ja plasmas ning karboanhüdraasi inhibeerimist erütrotsüütides. Dorsolamiid koguneb erütrotsüütidesse korduval manustamisel selektiivse seondumise tõttu KA-II-ga, samas kui plasmas säilivad vaba toimeaine äärmiselt väikesed kontsentratsioonid. Lähtetoimeaine moodustab ainsa metaboliidi - N-desetüüli, mis inhibeerib KA-II vähemal määral kui lähtetoimeaine, kuid inhibeerib ka vähemaktiivset isoensüümi (KA-I). Metaboliit koguneb samuti erütrotsüütidesse, kus see seondub peamiselt KA-I-ga. Dorsolamiid seondub plasmavalkudega mõõdukalt (ligikaudu 33%). Dorsolamiid eritub peamiselt uriiniga muutumatul kujul; metaboliit eritub samuti uriiniga. Pärast manustamise lõpetamist eritub dorsolamiid erütrotsüütidest mittelineaarselt; algselt väheneb toimeaine kontsentratsioon järsult, millele järgneb aeglasem eritumisfaas poolväärtusajaga ligikaudu neli kuud.

Kui dorsolamiidi anti suukaudselt pärast pikaajalist paikset silma manustamist esineva maksimaalse süsteemse ekspositsiooni simuleerimiseks, saabus püsikontsentratsioon 13 nädala jooksul. Tasakaalutingimustes ei leidunud praktiliselt plasmas vaba toimeainet ega tema metaboliiti; KA inhibeerimine punalibledes oli väiksem, kui oleks eeldatavalt vajalik farmakoloogilise toime jaoks neerufunktsioonile või hingamisele. Sarnased farmakokineetilised tulemused saadi pärast dorsolamiidvesinikkloriidi korduvat paikset manustamist. Mõnel neerukahjustusega eakal patsiendil (hinnanguline kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) täheldati siiski punalibledes metaboliidi suuremaid kontsentratsioone, kuid sellega ei seostatud otseselt olulisi erinevusi karboanhüdraasi inhibeerimises või kliiniliselt olulisi süsteemseid kõrvaltoimeid.

Timoloolmaleaat

Plasma toimeaine kontsentratsiooni uuringus kuuel osalejal määrati timolooli süsteemne ekspositsioon pärast 0,5% timoloolmaleaadi silmatilkade paikset manustamist kaks korda ööpäevas. Keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon pärast hommikust manustamist oli 0,46 ng/ml ja pärast pärastlõunast manustamist 0,35 ng/ml.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üksikute koostisosade okulaarne ja süsteemne ohutusprofiil on hästi teada.

Dorsolamiid

Küülikutel, kellele manustati emasloomale toksilisi dorsolamiidi annuseid, mis olid seotud metaboolse atsidoosiga, täheldati lülikehade väärendeid.

Timolool

Loomkatsetes ei ole leitud teratogeenseid toimeid.

Lisaks ei leitud silmade kõrvaltoimeid loomadel, keda raviti paiksetl dorsolamiidvesinikkloriidi ning timoloolmaleaadi silmalahuse monoterapiaga ega dorsolamiidvesinikkloriidi ja timoloolmaleaadi koosmanustamise korral. *In vitro* ja *in vivo* uuringud mõlema komponendiga ei ole näidanud mutageenset potentsiaali. Seetõttu ei oodata Vizidor Duo silmatilkade lahus terapeutiliste annuste manustamisel olulist riski inimeste ohutusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Hüdroksüetüütselluloos,
Mannitool (E421),
Naatriumsitraat (E331),
Naatriumhüdroksiid (E524),
süstevesi.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud

Pärast esmast avamist võib ravimit säilitada maksimaalselt 28 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml lahust valges läbipaistmatus 11 ml LDPE pudelis, millel on valge Novelia otsak (HDPE ja silikoon) valge HDPE korgiga.

Pakendi suurused: 1, 3 või 4 pudelit pappkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3

Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

965318

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.05.2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.06.2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2022