

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vizidorduo 20 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää 20 mg of dortsolamidia (hydrokloridina) ja 5 mg timololia (maleaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos.

Kirkas, väritön, hieman viskoosi vesiliuos, jonka pH on 5,0–6,0 ja osmolaliteetti 251–289 mosm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lääkevalmiste on tarkoitettu kohonneen silmänpaineen alentamiseen potilailla, joilla on avokulmaglaukooma tai pseudoeksfoliativinen glaukooma, kun paikallinen beetasalpaajahoito yksin ei ole riittävä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos on yksi tippa Vizidorduo -valmistetta hoidettavaan silmään (sidekalvopussiin) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Jos hoidossa käytetään muuta silmään annettavaa lääkettä, Vizidorduo -silmatippojen ja tämän toisen lääkkeen annostusvälin on oltava vähintään 10 minuuttia.

Vizidorduo -silmätipat, liuos, on steriili liuos, joka ei sisällä säilytysainetta.

Moniannospakkauksen sisältämää liuosta voidaan käyttää hoidettavaan silmään 28 päivän ajan pullon avaamisen jälkeen.

Potilasta on neuvottava pesemään kätensä ennen käyttöä ja välttämään silmän ja sen ympäristön koskettamista silmatippapullon kärjellä, sillä siitä voi aiheutua vaurio silmään.

Potilaalle on myös kerrottava, että huolimattomasti käsiteltäessä silmatippoihin voi joutua silmätulehduksia aiheuttavia bakteereita. Kontaminoituneiden silmatippojen käyttö voi johtaa silmän vakavaan vaurioitumiseen ja edelleen näön menetykseen.

Kun käytetään nasolakrimaalista okklusiota tai silmäluomia suljetaan 2 minuutin ajan, systeeminen imeytyminen vähenee. Tämä voi johtaa systeemisten haittavaikutusten vähenemiseen ja paikallisen aktiivisuuden lisääntymiseen.

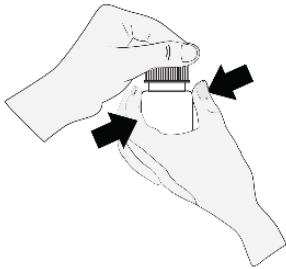
Antotapa

Ennen silmätippojen tiputtamista:

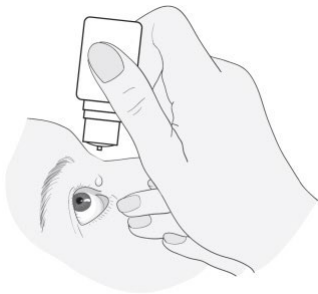
- Potilaita on ohjeistettava pesemään kädet ennen pullon avaamista.
- Potilaita on myös ohjeistettava olemaan käyttämättä lääkettä, jos pullon kaulassa oleva peukaloinnin paljastava sinetti on rikkoutunut ennen ensimmäistä käyttökertaa.
- Kun pulloa käytetään ensimmäisen kerran, potilaan on harjoiteltava pullon käyttämistä ennen tippojen tiputtamista silmiin puristamalla pulloa hitaasti ja tiputtamalla pisara ilmaan, pois päin silmästä.
- Kun potilas on varma, että pystyy tiputtamaan yhden tipan kerrallaan, potilaan on otettava silmätippojen tiputusta varten mukava asento (potilas voi istua, maata selällään tai seistä peilin edessä).

Silmätippojen tiputtaminen:

1. Pullosta pidetään kiinni aivan korkin alapuolelta ja pullo avataan kääntämällä korkkia. Pullon kärjellä ei saa koskettaa mihinkään, jotta liuokseen ei pääse epäpuhtauksia.



2. Potilaan on taivutettava päätään taaksepäin ja pidettävä pulloa silmän yläpuolella.



3. Potilaan on vedettävä alaluomea alaspäin ja katsottava ylöspäin. Pulloa puristetaan varovasti pullon keskikohdasta niin, että potilaan silmään putoaa yksi tippa. Huomaa, että puristamisen jälkeen voi mennä muutama sekunti, ennen kuin tippa putoaa. Pulloa ei saa puristaa liian voimakkaasti.

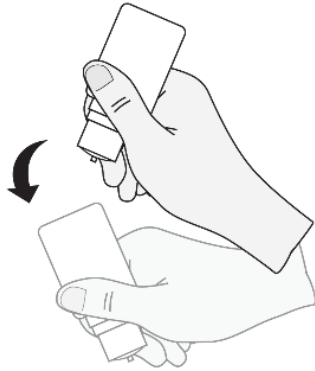
Jos potilas ei ole varma, miten lääkettä käytetään, potilasta on ohjeistettava kysymään neuvoa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.



4. Potilaan on räpäytettävä silmää muutaman kerran, jotta tippa leviää silmään.

5. Potilaan on suljettava silmä ja painettava silmän sisäkulmaa sormella noin kahden minuutin ajan. Tämä estää lääkettä pääsemästä muualle kehoon.

6. Jos tippoja käytetään molempiin silmiin, kohdat 2–5 toistetaan toiselle silmälle. Potilaalle on kerrottava selkeästi, jos hoitoa tarvitaan vain yhteen silmään. Lisäksi on ohjeistettava selkeästi, kumpaan silmään hoitoa tarvitaan.



7. Jokaisen käyttökerran jälkeen ja ennen korkin laittamista takaisin paikalleen pulloa on ravistettava kerran alaspäin, koskematta pullon tiputinkärkeen, jotta tiputinkärkeen mahdollisesti jäänyt liuos poistuu. Tämä on tarpeen, jotta seuraavien tippojen tiputtaminen onnistuu.

8. Kun kaikki annokset on käytetty, pulloon jää jonkin verran Vizidorduo -silmätippaliuosta. Potilaalle on kerrottava, ettei tästä kuitenkaan tarvitse huolestua, sillä pulloon on lisätty riittävästi ylimääräistä Vizidorduo -silmätippaliuosta, jotta potilas saa varmasti lääkärin määräämän määrän lääkettä. Pulloon jäänyttä lääkettä ei pidä yrittää käyttää hoitojakson jälkeen.

Silmätipat on käytettävä 28 päivän kuluessa pullon ensimmäisestä avaamiskerrasta.

Pediatriset potilaat

Valmisteen tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Valmisteen turvallisuutta alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

(Tiedot turvallisuudesta vähintään 2- ja alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa, ks. kohta 5.1.)

4.3 Vasta-aiheet

Vizidorduo on vasta-aiheinen, jos potilaalla on:

- reaktiivinen keuhkosairaus, mukaan lukien astma, anamnestinen astma ja vaikea keuhkohtaumatauti
- sinusbradykardia, sairaan sinuksen oireyhtymä, sinoatriaalinen katkos, II tai III asteen eteiskammiokatkos, jota ei säädellä tahdistimella, ilmeinen sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) tai hyperkloreeminen asidoosi
- yliherkkyys toiselle tai molemmille vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yllämainitut vasta-aiheet perustuvat aineosilla todettuihin vasta-aiheisiin, eivätkä johdu erityisesti tästä yhdistelmästä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kardiovaskulaariset ja hengitykseen liittyvät reaktiot

Muiden paikallisesti annosteltavien silmälääkkeiden tavoin timololi imeytyy systeemisesti. Koska timololi on beeta-adrenergisten reseptorien salpaaja, timololia käytettäessä saattaa ilmetä samantyyppisiä kardiovaskulaarisia, pulmonaarisia ja muita haittavaikutuksia kuin systeemisiä

beetasalpaajia käytettäessä. Haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmään annosteltaessa kuin systeemisesti annosteltaessa. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2).

Sydämeen liittyvät häiriöt

Potilailla, joilla on sydänsairaus (esim. sepelvaltimotauti, Prinzmetalin angiina tai sydämen vajaatoiminta) ja matala verenpaine, beetasalpaajahoitoa on arvioitava tarkkaan ja vaihtoehtoista lääkehoitoa on harkittava. Sydänsairautta sairastavia potilaita on seurattava sairauden pahenemisen ja haittavaikutusten takia.

Beetasalpaajilla on negatiivinen vaikutus johtumisaikaan, joten niitä on annettava varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen sydänkatkos.

Verisuoniin liittyvät häiriöt

Potilaita, joilla on vakava ääreisverenkiertohäiriö (kuten vaikea Raynaud'n tauti tai Raynaud'n oireyhtymä), on lääkittävä varoen.

Hengitykseen liittyvät häiriöt:

Hengitystiereaktioita, mukaan lukien bronkospasmista johtuvia kuolemia, on raportoitu astmapotilailla joidenkin silmään annettavien beetasalpaajien annostuksen jälkeen.

Vizidorduo -silmätippoja on käytettävä varoen potilaille, joilla on lievä/keskivaikea keuhkohtaumatauti (COPD) ja vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ylittävät mahdolliset haitat.

Maksan vajaatoiminta

Tätä lääkevalmistetta on annettava varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt, koska sitä ei ole tutkittu näiden potilaiden hoidossa.

Immunologia ja yliherkkyys

Muiden paikallisesti käytettävien silmlääkkeiden tavoin myös tämä lääkevalmiste voi imeytyä systeemisesti. Dorsolamidi sisältää sulfonamidiryhmän, joka on myös sulfonamideilla. Näin ollen paikallisessa käytössä voi esiintyä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin sulfonamidien systeemisen käytön yhteydessä, mukaan lukien vaikeat reaktiot, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Valmisteen käyttö on lopetettava, jos havaitaan merkkejä vakavista reaktioista tai yliherkkyyydestä.

Tätä lääkevalmistetta käytettäessä on todettu silmissä paikallisia haittavaikutuksia, jotka ovat olleet samankaltaisia kuin dorsolamidihydrokloridisilmätippojen käytön yhteydessä. Jos tällaisia reaktioita ilmenee, on syytä harkita Vizidorduo -valmisteen käytön lopettamista.

Beetasalpaajahoitoa saavat potilaat, joilla on esiintynyt atopiaa tai vakavia anafylaktisia reaktioita eri allergeeneille, voivat reagoida voimakkaammin saman allergeenin toistuvalla altistukselle, eikä vastetta välttämättä saada anafylaktisten reaktioiden hoitoon tavanomaisesti käytetyillä adrenaliiniannoksilla.

Samanaikainen lääkitys

Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen tai systeemisen beetasalpaajien tunnetut vaikutukset saattavat voimistua, jos timololia annetaan potilaalle, joka ennestään käyttää systeemisiä beetasalpaajia. Tällaisen potilaan vastetta on tarkkailtava tiiviisti. Kahden paikallisesti annosteltavan beetasalpaajan käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Dorsolamidin ja suun kautta otettavan hiilihappoanhydraasin estäjän samanaikaista käyttöä ei suositella.

Hoidon lopettaminen

Jos timololisilmätippojen käytön lopettaminen on tarpeen sepelvaltimotautipotilailla, se on tehtävä asteittain, samoin kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä.

Muut beetasalpauksen vaikutukset

Hypoglykemia/diabetes

Beetasalpaajia on annettava varoen potilaille, joilla voi spontaanisti ilmetä hypoglykemiaa, tai epävakaa diabetesta sairastaville, koska beetasalpaajat voivat peittää akuutin hypoglykemian oireet. Beetasalpaajat voivat myös peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireet. Äkillinen beetasalpaajahoidon lopettaminen voi pahentaa oireita.

Sarveiskalvon sairaudet

Silmään annettavat beetasalpaajat saattavat aiheuttaa silmien kuivumista. Potilaita, joilla on sarveiskalvosairaus, on lääkittävä varoen.

Kirurgiaan liittyvä anestesia

Silmään annettavat beetasalpaajat voivat salvata systeemisten beeta-agonistien, kuten adrenaliinin, vaikutusta. Anestesia-ääkärille pitää kertoa, jos potilas saa timololia. Beetasalpaajahoido voi pahentaa *myasthenia gravis* -oireita.

Hiilihappoanhydraasin eston muut vaikutukset

Peroraalisten hiilihappoanhydraasin estäjien käyttöön on liittynyt happo-emästasapainon häiriöiden seurauksena virtsakivitautia erityisesti potilailla, joilla on aiemmin ollut munuaiskiviä. Vaikka dortsolamidia ja timololia sisältävän valmiste (säilytysainetta sisältävän) käytön yhteydessä ei ole havaittu happo-emästasapainon häiriöitä, virtsakivitautia on joskus raportoitu. Koska Vizidorduo sisältää paikallisesti annettavaa systeemisesti imeytyvää hiilihappoanhydraasin estäjää, virtsakivitaudin riski saattaa olla suurentunut tämän lääkevalmisteen käytön aikana potilailla, joilla on ollut munuaiskiviä.

Muuta

Akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden hoito edellyttää myös muita toimenpiteitä silmänpainetta alentavan lääkehoidon lisäksi. Tätä lääkevalmistetta ei ole tutkittu akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Sarveiskalvon turvotusta ja palautumatonta sarveiskalvon dekompensoitua on ilmoitettu esiintyneen potilailla, joilla on ollut ennestään kroonisia sarveiskalvovaurioita ja/tai joille on dortsolamidin käytön aikana tehty silmäleikkaus. Sarveiskalvon turvotuksen mahdollisuus on suurentunut potilailla, joilla endoteelisolujen määrä on alhainen. Varovaisuutta on noudatettava, jos Vizidorduo -valmistetta määrätään näille potilasryhmille.

Käytettäessä kammionesteen määrää vähentävää hoitoa (esim. timololi, asetatsoliamidi) filtroivan silmäleikkauksen jälkeen on havaittu silmän suonikalvon irtoamista.

Silmään annosteltavan timololima-leaatin pitkäaikaisen käytön on ilmoitettu johtaneen joillakin potilailla vasteen heikkenemiseen samaan tapaan kuin muitakin glaukoomalääkkeitä käytettäessä. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa seurattiin 164:ää potilasta vähintään kolmen vuoden ajan, ei kuitenkaan todettu merkitsevää eroa silmänpaineen keskiarvossa verrattuna alkuvaiheen stabiloitumisen jälkeisiin arvoihin.

Potilaat, joilla on todettu hopean aiheuttama kosketusallergia, eivät saa käyttää tätä valmistetta, koska tiputetut tipat saattavat sisältää pieniä määriä hopeaa.

Piilolinsien käyttö

Tätä lääkevalmistetta ei ole tutkittu piilolinssejä käyttävien potilaiden hoidossa.

Pediatriset potilaat

Ks. kohta 5.1

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty säilytysaineettomilla Vizidorduo -silmatipoilla.

Kliinisissä tutkimuksissa dortsolamidin ja timololin yhdistelmää on käytetty samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa ilman haitallisia yhteisvaikutuksia: ACE:n estäjät, kalsiuminestäjät, diureetit, tulehduskipulääkkeet, mukaan lukien asetyylisalisyylihappo, sekä hormonivalmisteet (esim. estrogeeni, insuliini, tyroksiini).

Hypotensioon ja/tai ilmeiseen bradykardiaan johtavia additiivisia vaikutuksia voi mahdollisesti ilmetä, kun silmään annettavaa beetasalpaajaliuosta käytetään samanaikaisesti suun kautta otettavien kalsiuminestäjien, katekoliaamiinivarastoja tyhjentävien lääkkeiden tai beetasalpaajien, rytmihäiriölääkkeiden (kuten amiodaronin), digitalisglykosidien, parasympatomimeettien, guanetidiinin, narkoottisten kipulääkkeiden sekä monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien kanssa.

Käytettäessä timololia yhdessä CYP2D6-entsyymien estäjien (esim. kinidiinin, fluoksetiinin, paroksetiinin) kanssa on todettu systeemisen beetasalpaajavaikutuksen voimistumista (esim. alentunutta sydämen lyöntitiheyttä, depressiota).

Vaikka Vizidorduo yksinään käytettynä vaikuttaa pupillien kokoon vain vähän tai ei ollenkaan, joskus on raportoitu samanaikaisesti silmään annettavan beetasalpaajan ja adrenaliinin käytöstä aiheutuvaa mydriaasia.

Beetasalpaajat voivat lisätä diabeteslääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta. Suun kautta otettavat beetasalpaajat voivat pahentaa klonidiinihoidon lopettamisesta mahdollisesti seuraavaa verenpaineen kohoamista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vizidorduo -silmätippoja ei saa käyttää raskauden aikana.

Dortsolamidi

Dortsolamidin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävää kliinistä tietoa. Dortsolamidi aiheutti teratogeenisiä vaikutuksia kaniineille, kun sitä annettiin annoksina, jotka olivat toksisia kantavalle emolle (ks. kohta 5.3).

Timololi

Ei ole olemassa riittävää tietoa timololin käytöstä raskaana oleville naisille. Timololia ei pidä käyttää raskaana oleville naisille, ellei se ole selkeästi tarpeellista. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää, ks. kohta 4.2.

Epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole tullut ilmi epämuodostumia, mutta ne osoittavat, että on olemassa riski sikiön kasvun hidastumiseen, kun beetasalpaajia annetaan suun kautta. Lisäksi beetasalpauksen oireita (esim. bradykardia, matala verenpaine, hengitysvaikeudet ja hypoglykemia) on havaittu vastasyntyneillä, kun beetasalpaajia on annettu synnytykseen asti. Jos tätä lääkevalmistetta annetaan synnytykseen asti, vastasyntynyttä on seurattava tarkkaan ensipäivien aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö dortsolamidi ihmisillä äidinmaitoon. Dortsolamidia saaneiden imettävien rottien poikasilla todettiin painonnousun hidastumista.

Beetasalpaajat erittyvät äidinmaitoon. Silmätipoissa ei kuitenkaan terapeuttisilla annoksilla ole timololia niin paljon, että olisi todennäköistä, että pitoisuus äidinmaidossa riittäisi aiheuttamaan beetasalpauksen oireita vastasyntyneessä. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2). Jos Vizidorduo -valmisteen käyttö katsotaan tarpeelliseksi, imettämistä ei silloin suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Mahdolliset haittavaikutukset, kuten näön hämärtyminen, voivat vaikuttaa joidenkin potilaiden ajokykyyn ja/tai kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisessä tutkimuksessa dortsolamia ja timololia sisältävällä säilytysaineettomalla valmisteella havaitut haittavaikutukset ovat olleet samoja, joita on aikaisemmin todettu säilytysainetta sisältävällä dortsolamidin ja timololin yhdistelmällä, dortsolamidihydrokloridilla ja/tai timololima leaatilla.

Kliinisissä tutkimuksissa 1 035 potilasta sai säilytysainetta sisältävää dortsolamidin ja timololin yhdistelmää. Noin 2,4 % kaikista potilaista keskeytti hoidon dortsolamidin ja timololin säilytysainetta sisältävällä yhdistelmällä paikallisten silmään kohdistuvien haittavaikutusten takia. Noin 1,2 % kaikista potilaista keskeytti hoidon allergiaan tai yliherkkyyteen viittaavien paikallisten haittavaikutusten (kuten luomitulehduksen ja sidekalvotulehduksen) takia.

Kaksoissokkoutetussa, vertailevassa tutkimuksessa, jossa tutkittavaa valmistetta annettiin toistuvina annoksina, säilytysaineettoman ja säilytysainetta sisältävän dortsolamidin ja timololin yhdistelmän turvallisuusprofiilit olivat samanlaiset.

Muiden paikallisesti annosteltavien silmälääkkeiden tavoin timololi imeytyy systeemisesti. Samantyyppisiä epätoivottuja vaikutuksia saattaa ilmetä kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä. Systeemisiä haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmään annosteltaessa kuin systeemisesti annosteltaessa.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu säilytysaineettomalla dortsolamia ja timololia sisältävällä valmisteella tai jommallakummalla sen vaikuttavista aineista joko kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaolon aikaisessa seurannassa.

[hyvin yleinen: ($\geq 1/10$), yleinen: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen: ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ja harvinainen: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)]

Elinjärjestelmäluokka (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon **
Immuunijärjestelmä	Säilytysaineeton dortsolamidin ja timololin yhdistelmä				Systeemisten allergisten reaktioiden merkit ja oireet, mukaan lukien angioedeema, urtikaria, kutina, ihottuma, anafylaksi	
	Timololima leaatti (silmatipat, liuos)				Allergisten reaktioiden merkit ja oireet, mukaan lukien angioedeema, urtikaria, paikallinen	Kutina

Elinjärjestelmäluokka (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon **
					ja laajalle levinnyt ihottuma, anafylaksi	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Timololimaleaatti (silmätipat, liuos)					Hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt	Timololimaleaatti (silmätipat, liuos)			Masentuneisuus*	Unettomuus*, painajaiset*, muistinmenetykset	Hallusinaatiot
Hermosto	Dortsolamidihydrokloridi (silmätipat, liuos)		Päänsärky*		Heitehuimaus*, harhatunteukset*	
	Timololimaleaatti (silmätipat, liuos)		Päänsärky*	Heitehuimaus*, pyörtyminen*	Harhatunteukset*, <i>myasthenia graviksen</i> merkkien ja oireiden lisääntyminen, heikentynyt seksuaalivietti*, aivo-verisuonitapahtuma*, aivoiskemia	
Silmät	Säilytysaineeton dortsolamidin ja timololin yhdistelmä	Pistely ja polttelu	Sidekalvon punoitus, näön hämärtyminen, sarveiskalvon haavauma, silmien kutina, kyynelvuoto			
	Dortsolamidihydrokloridi (silmätipat, liuos)		Luomituulehdus*, luomien ärtyminen*	Värikkalvon ja sädekehän tulehdus*	Silmien ärsytys, mukaan lukien punoitus*, kipu*, silmäluomirupi*, ohimenevä myopia (joka on hävinnyt, kun hoito on lopetettu), sarveis-	Roskan tunne silmässä

Elinjärjestelmäluokka (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon **
					kalvon turvotus*, matala silmänpaine*, silmän suonikalvon irtauma (filtoivan silmäleikkauksen jälkeen)*	
	Timololi-maleaatti (silmatipat, liuos)		Silmä-ärsytyksen merkit ja oireet, mukaan lukien luomituulehdus*, sarveiskalvotuulehdus*, sarveiskalvon tuntoherkkyyden aleneminen ja kuivat silmät*	Näköhäiriöt, mukaan lukien valontaittovyvyn muutokset (joissakin tapauksissa mioottien käytön lopettamisen seurauksena)*	Riippuluomi, kahtena näkeminen, suonikalvon irtauma filtoivan silmäleikkauksen jälkeen* (ks. kohta 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”)	Kutina, kyynelvuoto, silmän punoitus, näön hämärtyminen, sarveiskalvon haavauma
Kuulo ja tasapainoelin	Timololi-maleaatti (silmatipat, liuos)				Tinnitus*	
Sydän	Timololi-maleaatti (silmatipat, liuos)			Bradykardia*	Rintakipu*, sydämen-tykytys*, turvotus*, rytmihäiriöt*, kongesttiivinen sydämen vajaa-toiminta*, sydämen-pysähdys*, johtoratakatkos	Eteis-kammio-katkos, sydämen vajaa-toiminta
	Dortso-lamidi-hydrokloridi (silmatipat, liuos)					Sydämen-tykytys, takykardia
Verisuonisto	Dortso-lamidi-hydrokloridi (silmatipat, liuos)					Hypertensio

Elinjärjestelmäluokka (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon **
	Timololimaleaatti (silmätipat, liuos)				Hypotensio*, katkokävely, Raynaud'n oireyhtymä*, kylmät kädet ja jalat*	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Säilytysaineeton dortsolamidin ja timololin yhdistelmä		Sinuiitti		Hengästyneisyys, hengityksen vajautointi, riniitti, harvinaisena bronkospasmi	
	Dortsolamidihydrokloridi (silmätipat, liuos)				Nenäverenvuoto*	Hengenahdistus
	Timololimaleaatti (silmätipat, liuos)			Hengenahdistus*	Bronkospasmi (pääasiassa potilailla, joilla on ennestään jokin bronkospastinen sairaus)*, hengityksen vajautointi, yskä*	
Ruoansulatuselimistö	Säilytysaineeton dortsolamidin ja timololin yhdistelmä	Makuhäiriö				
	Dortsolamidihydrokloridi (silmätipat, liuos)		Pahoinvointi*		Nielun ärsytys, suun kuivuminen*	
	Timololimaleaatti (silmätipat, liuos)			Pahoinvointi*, ruoansulatushäiriö*	Ripuli, suun kuivuminen*	Makuhäiriö, vatsakipu, oksentaminen

Elinjärjestelmäluokka (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon **
Iho ja ihonalainen kudος	Säilytysaineeton dortsolamidin ja timololin yhdistelmä				Kosketusihottuma, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
	Dortsolamidihydrokloridi (silmätipat, liuos)				Ihottuma*	
	Timololimaleaatti (silmätipat, liuos)				Hiustenlähtö*, psoriaasin kaltainen ihottuma tai psoriaasin paheneminen*	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Timololimaleaatti (silmätipat, liuos)				Systeeminen lupus erythematosus	Lihassärky
Munuaiset ja virtsatiet	Säilytysaineeton dortsolamidin ja timololin yhdistelmä			Virtsakivitauti		
Sukupuolielimet ja rinnat	Timololimaleaatti (silmätipat, liuos)				Peyronien tauti*, heikentynyt sukupuoli-vietti	Seksuaalinen toimintahäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Dortsolamidihydrokloridi (silmätipat, liuos)		Voimattomuus /uupumus*			
	Timololimaleaatti (silmätipat, liuos)			Voimattomuus /uupumus*		

* Näitä haittavaikutuksia on havaittu myös säilytysainetta sisältävällä dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteella markkinoilletulon jälkeen.

** Näitä haittavaikutuksia on lisäksi havaittu silmään annosteltavilla beetasalpaajilla, ja niitä saattaa mahdollisesti esiintyä myös säilytysaineettomalla dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteella.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Säilytysainetta sisältävien tai säilytysaineettomien dortsolamidia ja timololia sisältävien silmätippojen tahattomasta tai tahallisesta nielemisestä johtuvasta yliannostuksesta ihmisillä ei ole tietoa.

Oireet

Tahattomia timololimalaattisilmätippojen yliannostustapauksia on todettu. Yliannostuksen systeemiset vaikutukset ovat olleet systeemisten beetasalpaajien vaikutusten kaltaisia, kuten heitehuimaus, päänsärky, hengästyminen, bradykardia, bronkospasmi ja sydänpysähdys. Dortsolamidin mahdollisen yliannostuksen yleisimmät löydökset ja oireet ovat elektrolyyttitasapainon häiriöt, asidoosin kehittyminen ja mahdollisesti keskushermostovaikutukset. Tahattomasta tai tahallisesta dortsolamidihydrokloridin nielemisestä johtuvasta yliannostuksesta ihmisille on saatavilla vain vähän tietoa. Valmisteen nielemisen jälkeen on raportoitu uneliaisuutta. Paikallisen käytön jälkeen on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia: pahoinvointi, heitehuimaus, päänsärky, väsymys, epänormaali unet ja nielemishäiriöt.

Hoito

Yliannostuksen hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Seerumin elektrolyyttiarvoja (erityisesti kaliumpitoisuutta) ja veren pH-arvoa on seurattava. Tutkimukset ovat osoittaneet, että timololi ei poistu merkittävästi dialyysihoidolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: glaukoomalääkkeet ja mioosin aiheuttavat valmisteet; beetasalpaajat; timololi, yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: S01ED51

Vaikutusmekanismi

Vizidorduo -silmatipat sisältävät kahta vaikuttavaa ainetta, dortsolamidihydrokloridia ja timololimaleaattia. Molemmat vaikuttavat aineet laskevat kohonnutta silmänpainetta vähentämällä kammionesteen erittymistä, mutta niiden vaikutusmekanismit ovat erilaiset.

Dortsolamidihydrokloridi on voimakas ihmisen hiilihappoanhydraasi-II:n estäjä. Silmän sädelisäkkeissä hiilihappoanhydraasin esto vähentää kammionesteen eritystä todennäköisesti hidastamalla bikarbonaatti-ionien muodostumista, mistä seuraa natriumin ja nesteen kuljetuksen väheneminen. Timololimalaatti on ei-selektiivinen adrenergisten beetareseptoreiden salpaaja. Timololimaleaatin silmänpainetta alentavan vaikutuksen tarkkaa mekanismia ei ole toistaiseksi selvitetty, vaikka eräs fluoreskiinitutkimus ja tonografiatutkimukset osoittavat, että timololimaleaatin pääasiallinen vaikutus saattaa liittyä vähentyneeseen kammionesteen muodostumiseen. Joissakin tutkimuksissa on kuitenkin havaittu myös ulosvirtauksen hieman parantuneen. Näiden kahden aineen yhteisvaikutuksena saadaan aikaan additiivinen silmänpaineen aleneminen verrattuna kumpaankin yhdisteeseen yksin annettuna.

Silmään annettuna Vizidorduo -silmatipat alentavat sekä glaukoomaan liittyvää että muusta syystä kohonnutta silmänpainetta. Kohonnut silmänpaine on merkittävä näköhermovaurion ja glaukoomaan

liittyvän näkökentänpuutoksen syntyyn vaikuttava vaaratekijä. Tämä lääkevalmiste alentaa silmänpainetta ilman mioottien tavallisia haittavaikutuksia, joita ovat hämäräsokeus, akkommodaati spasmi ja pupillien supistuminen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliiniset vaikutukset

Jopa 15 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa verrattiin kaksi kertaa vuorokaudessa (aamulla ja nukkumaan mentäessä) annetun säilytysainetta sisältävän dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteen silmänpainetta alentavaa vaikutusta yksin tai yhdessä annettuihin 0,5-prosenttiseen timololiin ja 2-prosenttiseen dortsolamidiin potilailla, joilla oli glaukooma tai kohonnut silmänpaine ja joilla yhdistelmähoito tutkimuksissa katsottiin aiheelliseksi. Tutkimuksiin osallistui sekä aiemmin hoitamattomia potilaita että potilaita, joille timololihoito ei ollut saavutettu riittävää vastetta. Suurinta osaa potilaista oli hoidettu paikallisesti annettavalla beetasalpaajalla ennen tutkimukseen osallistumista. Yhdistettyjen tutkimustulosten analyysin mukaan kaksi kertaa vuorokaudessa annetun säilytysainetta sisältävän dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteen silmänpainetta alentava vaikutus oli suurempi kuin kolmesti vuorokaudessa annetun 2-prosenttisen dortsolamidin tai kahdesti vuorokaudessa annetun 0,5-prosenttisen timololin. Kaksi kertaa vuorokaudessa annetun säilytysainetta sisältävän dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteen silmänpainetta alentava vaikutus oli vastaava kuin yhdistelmähoito, jossa dortsolamidia annettiin kaksi kertaa vuorokaudessa ja timololia kaksi kertaa vuorokaudessa. Kaksi kertaa vuorokaudessa annetun säilytysainetta sisältävän dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteen silmänpainetta alentava vaikutus oli todettavissa koko vuorokauden ajan, kun silmänpainetta mitattiin eri ajankohtina, ja vaste säilyi pitkäaikaisessa hoidossa.

Aktiivihoidokontrolloituun, kaksoissokkoutettuun tutkimukseen, jossa oli kaksi rinnakkaista ryhmää, osallistui 261 potilasta, joiden kohonnut silmänpaine toisessa tai molemmissa silmissä oli ≥ 22 mmHg. Tässä tutkimuksessa säilytysaineettoman dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteen silmänpainetta alentava vaikutus oli vastaava kuin säilytysainetta sisältävän dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmisteen. Valmisteiden turvallisuusprofiilit olivat samanlaiset.

Pediatriset potilaat

Kolme kuukautta kestäneen kontrolloidun tutkimuksen ensisijaisena tarkoituksena oli tutkia 2-prosenttisten dortsolamidihydrokloridisilmätippojen turvallisuutta alle 6-vuotiaille lapsille. Tässä tutkimuksessa 30 vähintään 2- ja alle 6-vuotiaasta potilasta, joiden silmänpaine ei ollut hallinnassa dortsolamidi- tai timololimoterapialla, sai säilytysainetta sisältävää dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmistetta tutkimuksen avoimen vaiheen aikana. Valmisteen tehoa näille potilaille ei ole varmistettu. Tässä pienessä potilasryhmässä, jossa 19 potilasta oli mukana hoitojakson loppuun asti ja 11 keskeytti hoidon leikkauksen vuoksi, lääkityksen vaihtamisen vuoksi tai muista syistä, kaksi kertaa vuorokaudessa annettu säilytysainetta sisältävä dortsolamidin ja timololin yhdistelmävalmiste oli yleensä hyvin siedetty.

5.2 Farmakokineetiikka

Dortsolamidihydrokloridi

Koska dortsolamidihydrokloridi annetaan paikallisesti, se saa aikaan vaikutuksen silmässä huomattavasti pienemmällä annoksilla ja vähäisemmällä systeemisellä altistuksella kuin peroraaliset hiilihappoanhydraasin estäjät. Tämän vuoksi kliinisissä tutkimuksissa silmänpaine aleni ilman sellaisia happo-emästasapainon häiriöitä ja elektrolyyttiarvojen muutoksia, jotka ovat tyypillisiä peroraalisille hiilihappoanhydraasin estäjille.

Kun dortsolamidia annetaan paikallisesti, sitä joutuu myös systeemiseen verenkiertoon. Paikallisesti annetun dortsolamidin mahdollista systeemistä hiilihappoanhydraasia estävää vaikutusta on tutkittu mittaamalla vaikuttavan aineen ja sen metaboliitin pitoisuutta punasoluissa ja plasmassa sekä mittaamalla hiilihappoanhydraasia estävää vaikutusta punasoluissa. Koska dortsolamidi sitoutuu selektiivisesti hiilihappoanhydraasi-II-entsyymiin (CA-II), sitä kertyy punasoluihin pitkäaikaisessa hoidossa. Vapaan dortsolamidin pitoisuus plasmassa pysyy kuitenkin erittäin alhaisena.

Dorsolamidilla on yksi ainoa, N-desetyloitu metaboliitti, joka ei inhiboi CA-II-entsyymiä yhtä tehokkaasti kuin dorsolamidi, mutta inhiboi lisäksi toista, vähemmän aktiivista isoentsyymiä (CA-I). Myös tämä dorsolamidin metaboliitti kertyy punasoluihin, joissa se on pääasiassa CA-I-entsyymiin sitoutuneena. Dorsolamidi sitoutuu kohtalaisesti plasman proteiineihin (n. 33 %). Dorsolamidi erittyy pääasiassa muuttumattomana virtsaan; myös sen metaboliitti erittyy virtsaan. Kun lääkkeen käyttö lopetetaan, dorsolamidi poistuu punasoluista epälineaarisesti siten, että alkuvaiheen nopeata vaikuttavan aineen pitoisuuden laskua seuraa hitaampi eliminaatiovaihe, puoliintumisaika ollessa noin neljä kuukautta.

Maksimaalista systeemistä altistusta dorsolamidille pitkäaikaisen paikallisen käytön jälkeen on tutkittu antamalla dorsolamidia peroraalisesti. Tällöin vakaa tila saavutettiin 13 viikossa. Vakaassa tilassa plasmassa ei ollut juuri lainkaan vapaata lääkeainetta tai sen metaboliittia. Dorsolamidin hiilihappoanhydraasia estävä vaikutus punasoluissa oli vähäisempi kuin mitä oletetaan tarvittavan farmakologisten vaikutusten aikaansaamiseksi munuaisten toiminnassa tai hengityksessä. Samanlaiset farmakokineettiset tulokset saatiin pitkäaikaisessa hoidossa, kun dorsolamidihydrokloridia annettiin paikallisesti. Joillakin iäkkäillä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (arvioitu kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min) metaboliitin pitoisuus punasoluissa oli korkeampi. Näillä potilailla ei kuitenkaan todettu merkittäviä poikkeamia hiilihappoanhydraasin inhibitoasteesta eikä mitään kliinisesti merkitseviä systeemisiä haittavaikutuksia.

Timololimalaatti

Kuuden koehenkilön plasman lääkeainepitoisuutta selvitettiin tutkimuksessa, jossa systeeminen altistus timololille määritettiin, kun 0,5-prosenttisia timololimalaattisilmätippoja oli annettu paikallisesti kaksi kertaa päivässä. Timololin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa aamuannoksen jälkeen oli 0,46 ng/ml ja iltapäiväannoksen jälkeen 0,35 ng/ml.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kummankin vaikuttavan aineen turvallisuusprofiili paikallisesti ja systeemisesti annettuna tunnetaan hyvin.

Dorsolamidi

Kun kaniineille annettiin dorsolamidia annoksina, jotka olivat toksisia kantavalle emolle ja jotka aiheuttivat metabolista asidoosia, havaittiin nikamansolmujen epämuodostumia.

Timololi

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia.

Eläimillä, joille annettiin paikallisesti dorsolamidihydrokloridi- ja timololimalaattisilmätippoja tai joille annettiin samanaikaisesti dorsolamidihydrokloridia ja timololimalaattia, ei myöskään havaittu haittavaikutuksia silmässä. Kummallakaan vaikuttavalla aineella tehdyissä *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksissa ei havaittu mutageenisia vaikutuksia. Näin ollen voidaan olettaa, ettei Vizidorduo -silmätippojen terapeuttisista annoksista ole merkittävää vaaraa ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydroksietyyliselluloosa
Mannitoli (E421)
Natriumsitraatti (E331)
Natriumhydroksidi (E524)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta.

Valmiste on käytettävä 28 päivän kuluessa pullon ensimmäisestä avaamiskerrasta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

5 ml liuosta toimitetaan valkoisessa läpinäkymättömässä 11 ml:n LDPE-pullossa. Pullossa on valkoinen HDPE-muovista ja silikonista valmistettu Novelia-suutin, jossa on valkoinen HDPE-korkki. Pakkauskoot: 1, 3 tai 4 pulloa pahvikotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bausch + Lomb Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

42987

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.02.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vizidorduo 20 mg/ml + 5 mg/ml, ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 20 mg dorzolamid (som hydroklorid) samt 5 mg timolol (som maleat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, färglös, lätt viskös, vattenlösning med ett pH mellan 5,0 och 6,0 samt osmolalitet på 251-289 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Indicerat vid behandling av förhöjt intraokulärt tryck (IOP) hos patienter med öppenvinkelglaukom eller pseudoexfoliativt glaukom när monoterapi med topikal betareceptorblockerare inte är tillräcklig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen är en droppe Vizidorduo (i konjunktivalsäcken) i det angripna ögat/ögonen två gånger dagligen.

Om mer än ett topikalt oftalmiskt läkemedel används bör Vizidorduo och det andra läkemedlet ges med minst 10 minuters mellanrum.

Vizidorduo är en steril lösning som inte innehåller konserveringsmedel.

Lösningen från flerdosbehållaren kan användas för administrering i det angripna ögat/ögonen i upp till 28 dagar efter första öppnande.

Patienter bör instrueras att tvätta händerna före användande samt se till att flaskans spets inte kommer i kontakt med ögat eller omgivande områden då det kan orsaka ögonskada.

Patienter bör också informeras om att ögondroppar – om de hanteras på ett felaktigt sätt – kan kontamineras av vanliga bakterier som man vet kan orsaka ögoninfektioner. Användning av kontaminerade lösningar kan orsaka allvarlig ögonskada med synförlust som följd.

Genom att använda nasolakrimal ocklusion eller stänga ögonlocken under 2 minuter minskas den systemiska absorptionen. Detta kan minska de systemiska biverkningarna och öka läkemedlets lokala aktivitet.

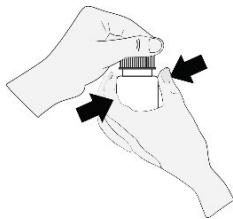
Administreringssätt

Innan administrering av ögondropparna:

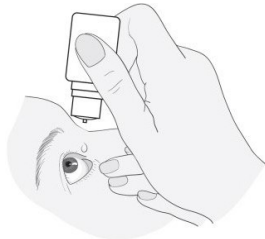
- Patienter bör instrueras att tvätta händerna innan flaskan öppnas.
- Patienter bör också instrueras att inte använda detta läkemedel om förseglingen på flaskans hals är bruten innan de använder den för första gången.
- Inför den första administreringen i ögat bör patienten öva på att använda droppflaskan, genom att långsamt trycka på flaskan för att droppa en droppe i luften, riktad bort från ögat.
- När patienten är säker på att droppa en droppe i taget ska patienten välja en ställning som känns bekvämast för att administrera dropparna (patienten kan sitta, ligga ner på rygg eller stå framför en spegel).

Administrering:

1. Flaskan bör hållas i direkt under korken och korken ska vridas för att öppna flaskan. För att undvika att lösningen kontamineras får inte flaskspetsen vidröra någonting.



2. Patienten ska luta huvudet bakåt och hålla flaskan ovanför ögat.



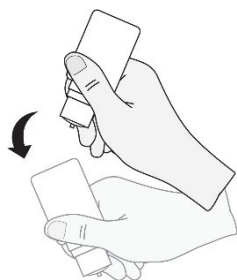
3. Patienten ska dra ner det undre ögonlocket och titta uppåt. Flaskan ska tryckas försiktigt på mitten och en droppe ska tillåtas att falla i patientens öga. Observera att det kan vara en fördröjning på några sekunder från det att man trycker på flaskan tills droppen kommer ut. Tryck inte för hårt på flaskan.

Patienter ska instrueras att fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om de är osäkra på hur detta läkemedel ska användas.



4. Patienten ska blinka några gånger så att droppen sprids över ögat.
5. Patienten ska sluta ögat och trycka med finger i den inre ögonvrån i ungefär två minuter. Detta hjälper till att förhindra att läkemedlet kommer ut i resten av kroppen.

6. Upprepa anvisningarna 2–5 för att droppa en droppe i det andra ögat om nödvändigt. Patienten ska tydligt informeras om endast ett öga kräver behandling, och om så är fallet, vilket öga som är drabbat.



7. Efter användning och innan korken skruvas på, ska flaskan hållas upp-och-ned och skakas nedåt en gång utan att röra vid droppspetsen, för att avlägsna all vätska som eventuellt blivit kvar på spetsen. Detta är nödvändigt för att följande droppar ska kunna droppas.
8. Efter att alla doser använts kommer det finnas lite Vizidorduo kvar i flaskan. Patienten ska inte vara orolig då en extra mängd Vizidorduo har lagts till och patienten kommer att få all mängd Vizidorduo som läkaren skrivit ut. Patienten bör inte försöka använda den överflödiga mängden läkemedel som finns kvar i flaskan efter att patienten har fullföljt behandlingen.

Patienten ska inte använda ögondropparna mer än 28 dagar efter första öppnandet av flaskan.

Pediatrik population

Effekt hos barn har inte fastställts.

Säkerhet hos barn yngre än 2 år har inte fastställts. (För information beträffande säkerhet hos barn ≥ 2 till < 6 års ålder, se avsnitt 5.1).

4.3 Kontraindikationer

Vizidorduo är kontraindicerat hos patienter med:

- reaktiv luftvägssjukdom inklusive bronkialastma eller tidigare bronkialastma eller svår kronisk obstruktiv lungsjukdom
- sinusbradykardi, sick-sinus-syndrom, sinoatriellt block, AV-block av grad II eller III som inte kontrolleras med pacemaker, symtomgivande hjärtsvikt, kardiogen chock
- gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller hyperkloremisk acidosis
- överkänslighet mot den ena eller båda aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Ovan nämnda kontraindikationer är baserade på substanserna och är inte unika för kombinationen.

4.4 Varningar och försiktighet

Kardiovaskulära/respiratoriska reaktioner

I likhet med andra topikalt applicerade oftalmiska läkemedel absorberas timolol systemiskt. På grund av den betaadrenerga komponenten, timolol, kan samma typer av kardiovaskulära, lung- och andra biverkningar som ses med systemiska betaadrenerga blockerare förekomma. Incidensen av systemiska biverkningar efter topikal oftalmisk administrering är lägre än för systemisk administrering. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Hjärtsjukdomar

Hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar (t ex kranskärlsjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotension bör behandling med betareceptorblockerare bedömas noggrant och behandling med andra läkemedel beaktas. Patienter med kardiovaskulära sjukdomar bör övervakas avseende tecken på försämring av dessa sjukdomar samt biverkningar.

På grund av deras negativa effekt på överledningstid bör betareceptorblockerare endast ges med försiktighet till patienter med AV-block grad I.

Kärlsjukdomar

Patienter med svåra perifera cirkulationsrubbingar/sjukdomar (såsom svåra former av Raynauds sjukdom eller Raynauds syndrom) bör behandlas med försiktighet.

Sjukdomar i andningsvägarna

Respiratoriska reaktioner, inklusive dödsfall på grund av bronkospasm hos patienter med astma, har rapporterats efter administrering av vissa oftalmiska betareceptorblockerare.

Vizidorduo bör användas med försiktighet hos patienter med mild/måttlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Nedsatt leverfunktion

Behandling med detta läkemedel har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion och bör därför användas med försiktighet hos denna patientgrupp.

Immunologi och överkänslighet

I likhet med andra topikalt applicerade oftalmiska läkemedel kan detta läkemedel absorberas systemiskt. Dorzolamid innehåller en sulfonamidgrupp, som också finns i sulfonamider. Samma typ av biverkningar som setts vid systembehandling med sulfonamider kan därför uppträda vid topikal behandling, inklusive svåra reaktioner som Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Om tecken på allvarliga reaktioner eller överkänslighet uppträder bör läkemedlet utsättas.

Lokala ögonbiverkningar, liknande dem som observerats med dorzolamidhydroklorid-innehållande ögondroppar, har setts med detta läkemedel. Om sådana reaktioner uppträder bör utsättande av detta läkemedel övervägas.

Under behandling med betareceptorblockerare kan patienter med atopi eller svår anafylaktisk reaktion mot olika allergener i anamnesen vara mer reaktionsbenägna för upprepad exponering för sådana allergener och svarar eventuellt inte på den vanliga dosen av adrenalin, som används för att behandla anafylaktiska reaktioner.

Samtidig behandling

Effekten på intraokulärt tryck eller de kända effekterna av systemisk betareceptorblockad kan potentiellas när timolol ges till patienter som redan får en systemisk betareceptorblockerare. Behandlingssvaret hos dessa patienter bör observeras noggrant. Samtidig användning av två topikalt administrerade betaadrenerg blockerande medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Användning av dorzolamid och perorala karbanhydrashämmare rekommenderas inte.

Utsättande av behandling

Om utsättning av timolol för oftalmiskt bruk är nödvändigt hos patienter med hjärt-kärlsjukdom bör behandlingen, i likhet med betareceptorblockerare för systembehandling, utsättas gradvis.

Ytterligare effekter av betareceptorblockad

Hypoglykemi/diabetes

Betareceptorblockerare bör administreras med försiktighet till patienter med spontan hypoglykemi eller till patienter med instabil diabetes, eftersom betareceptorblockerare kan dölja tecken och symtom på akut hypoglykemi.

Betareceptorblockerare kan även dölja symtom på hypertyreoidism. Abrupt utsättande av behandling med betareceptorblockerare kan påskynda en försämring av symtomen.

Sjukdomar i hornhinnan

Oftalmiska betareceptorblockerare kan orsaka torrhet i ögon. Patienter med sjukdomar i hornhinnan bör behandlas med försiktighet.

Kirurgisk anestesi

Betareceptorblockerande oftalmiska läkemedel kan blockera systemiska betaagonistiska effekter, t ex av adrenalin. Narkosläkaren bör informeras när patienten behandlas med timolol.

Behandling med betareceptorblockerare kan förvärra symtom på myastenia gravis.

Ytterligare effekter av karbanhydrashämning

Behandling med perorala karbanhydrashämmare har satts i samband med urolitiasis till följd av syra-bas-rubbningar, speciellt hos patienter med njursten i anamnesen. Även om inga syra-bas-rubbningar har observerats med dorzolamid/timolol (med konserveringsmedel) har urolitiasis rapporterats i sällsynta fall. Eftersom Vizidorduo innehåller en topikal karbanhydrashämmare, som absorberas systemiskt, kan patienter med njursten i anamnesen ha ökad risk för urolitiasis under behandling med detta läkemedel.

Övrigt

Omhändertagandet av patienter med akut trångvinkelglaukom kräver terapeutiska åtgärder som tillägg till ögontryckssänkande läkemedel. Detta läkemedel har inte studerats hos patienter med akut trångvinkelglaukom.

Kornealödem och irreversibel korneal dekomensation har rapporterats hos patienter med existerande kroniska kornealdefekter och/eller anamnes på intraokulär kirurgi i samband med användning av dorzolamid. Det finns en ökad risk för att utveckla kornealödem hos patienter med lågt antal endotelceller. Försiktighetsåtgärder bör vidtas vid förskrivning av Vizidorduo till denna grupp av patienter.

Koroidalavlossning har rapporterats vid behandling med ögontryckssänkande medel (som timolol, acetazolamid) efter filtrationskirurgi.

Som vid användning av andra glaukomläkemedel har minskat svar på behandling med timololmaltat ögondroppar vid långtidsbehandling rapporterats hos några patienter. I kliniska studier där 164 patienter följts i minst tre år sågs emellertid ingen signifikant skillnad i genomsnittligt intraokulärt tryck efter initial stabilisering.

Patienter med kontaktallergi mot silver i anamnesen ska inte använda detta läkemedel eftersom dropparna kan innehålla spår av silver.

Användning av kontaktlinser

Detta läkemedel har inte studerats hos patienter som använder kontaktlinser.

Pediatrik population

Se avsnitt 5.1

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Specifika läkemedelsinteraktionsstudier har inte utförts med Vizidorduo.

I kliniska studier användes dorzolamid/timolol utan konserveringsmedel samtidigt med systemisk behandling med följande läkemedel utan tecken på interaktion: ACE-hämmare, kalciumblockerare, diuretika, NSAIDs inklusive acetylsalicylsyra samt hormoner (t ex östrogen, insulin, tyroxin).

Det finns risk för additiva effekter resulterande i hypotension och/eller uttalad bradykardi när ögondroppar med betareceptorblockerare administreras samtidigt med perorala kalciumblockerare, katekolaminuttömmande läkemedel eller betareceptorblockerare, antiarytmika (inklusive amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika, guanetid, narkotiska medel samt monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare).

Förstärkt systemisk betareceptorblockad (t ex minskad hjärtfrekvens, depression) har rapporterats vid kombinationsbehandling med hämmare av enzym CYP2D6 (t ex kinidin, fluoxetin, paroxetin) och timolol.

Även om Vizidorduo ensamt har ringa eller ingen effekt på pupillstorleken har mydriasis, som följd av samtidig användning av ögondroppar med betareceptorblockerare och adrenalin (epinefrin), rapporterats vid enstaka tillfällen.

Betareceptorblockerare kan öka den hypoglykemiska effekten av diabetesmedel.

Perorala betareceptorblockerande medel kan förstärka den hypertensiva rebound-reaktion som kan följa vid utsättning av klonidin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Vizidorduo bör inte användas under graviditet.

Dorzolamid

Det finns inga adekvata kliniska data om exponering under graviditet. Hos kanin orsakade dorzolamid teratogen effekt vid doser som var toxiska för moderdjuret (se avsnitt 5.3).

Timolol

Det finns inga adekvata data för användning av timolol hos gravida kvinnor. Timolol bör inte användas under graviditet om inte absolut nödvändigt. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Epidemiologiska studier har inte påvisat missbildande effekter men visar en risk för intrauterin tillväxthämning när betareceptorblockerare administreras peroralt. Dessutom har tecken och symptom på betablockad (som bradykardi, hypotoni, andnöd och hypoglykemi) observerats hos nyfödda barn när betareceptorblockerare givits fram till förlossningen. Om detta läkemedel ges fram till förlossningen, bör det nyfödda barnet övervakas noggrant de första dagarna efter födseln.

Amning

Uppgift saknas om dorzolamid passerar över i modersmjölk. Hos digivande råttor som fick dorzolamid observerades minskad viktuppgång hos avkomman.

Betareceptorblockerare utsöndras i bröstmjölk. Det är dock inte troligt att det vid terapeutiska doser av timolol i ögondroppar finns tillräckliga mängder i bröstmjölk för att ge kliniska symptom av betablockad hos spädbarnet. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2. Om behandling med Vizidorduo är nödvändig rekommenderas inte amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eventuella biverkningar såsom dimsyn kan påverka vissa patienters förmåga att köra bil och/eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier med dorzolamid/timolol utan konserveringsmedel har de observerade biverkningarna överensstämmt med de som tidigare rapporterats med dorzolamid/timolol (innehållande konserveringsmedel), dorzolamidhydroklorid och/eller timololmaleat.

I kliniska studier behandlades 1 035 patienter med dorzolamid/timolol (innehållande konserveringsmedel). Cirka 2,4 % av alla patienter avbröt behandlingen med detta läkemedel på grund av lokala ögonbiverkningar och cirka 1,2 % avbröt på grund av lokala biverkningar som tyder på allergi eller överkänslighet (såsom ögonlocksinflammation och konjunktivit).

I en jämförande dubbelblind studie med upprepad dosering har det visats att dorzolamid/timolol utan konserveringsmedel har en jämförbar säkerhetsprofil med den för dorzolamid/timolol (innehållande konserveringsmedel).

Liksom andra ögonläkemedel som appliceras topiskt absorberas timolol in i den systemiska cirkulationen. Detta kan orsaka liknande biverkningar som setts med systemiska betareceptorblockerare. Incidensen av systemiska biverkningar efter topikal oftalmisk administrering är lägre än för systemisk administrering.

Följande biverkningar har rapporterats med läkemedel som innehåller dorzolamid/timolol utan konserveringsmedel eller någon av substanserna antingen i kliniska studier eller efter godkännandet: [*mycket vanliga: ($\geq 1/10$), vanliga: ($\geq 1/100, < 1/10$), mindre vanliga: ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), sällsynta: ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)]*

System- organklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
Immun- systemet	Dorzolamid/ timolol utan konserverings- medel				tecken och symtom på allergiska systemeffekter inkluderande angioödem, urtikaria, klåda, utslag, anafylaktisk reaktion	
	Timololmaleat ögondroppar, lösning				tecken och symtom på allergiska systemeffekter inkluderande angioödem, urtikaria, lokala och allmänna utslag, anafylaktisk reaktion	pruritus
Metabolism och nutrition	Timololmaleat ögondroppar, lösning					hypoglykemi

System- organklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
Psykiatriska tillstånd	Timololmaleat ögondroppar, lösning			depression *	sömlöshet*, mardrömmar*, minnesförlut	hallucination
Centrala och perifera nerv- systemet	Dorzolamid- hydroklorid ögondroppar, lösning		huvudvärk*		yrsel*, parestesier*	
	Timololmaleat ögondroppar, lösning		huvudvärk*	yrsel*, synkope*	parestesier*, ökning av tecken och symtom på myastenia gravis, minskad libido*, cerebrovaskulär händelse*, cerebral ischemi	
Ögon	Dorzolamid/ timolol utan konserverings- medel	brännande och stickande känsla	konjunktival injektion, dåmsyn, korneal erosion, ögonklåda, ökat tårflöde			
	Dorzolamid- hydroklorid ögondroppar, lösning		ögonlocks- inflammation* , ögonlocks- irritation*	iridocyklit*	irritation med rodnad*, smärta*, beläggningar på ögonlocken*, övergående myopi (försvann vid utsättande av behandlingen), kornealödem*, okulär hypotoni*, avlossning av koroidea (efter filtrations- kirurgi)*	främmande- kroppskänsla i ögat
	Timololmaleat ögondroppar, lösning		tecken och symtom på ögonirritation inkluderande blefarit*, keratit*, nedsatt korneal känslighet och torra ögon*	synstörning ar inkluderan de refraktions- förändring ar (i vissa fall på grund av utsättande av miotika)*	ptos, diplopi, avlossning av koroidea efter filtrations- kirurgi* (se Varningar och försiktighet avsnitt 4.4)	klåda, ökat tårflöde, rodnad, dåmsyn, korneal erosion
Öron och balansorgan	Timololmaleat ögondroppar, lösning				tinnitus*	

System- organklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
Hjärtat	Timololmaleat ögondroppar, lösning			bradykardi *	bröstmärta*, hjärtklappning*, ödem*, arytm*, hjärtinsufficiens*, , hjärtstillestånd*, hjärtblock	atrioventri- kulärt block, hjärtsvikt
	Dorzolamid- hydroklorid ögondroppar, lösning					hjärtklappnin g, takykardi
Blodkärl	Dorzolamidhydr oklorid ögondroppar, lösning					Hypertoni
	Timololmaleat ögondroppar, lösning				hypotoni*, klaudication, Raynauds fenomen*, kalla händer och fötter*	
Andnings- vägar, bröstkorg och medias tinum	Dorzolamid/ timolol utan konserverings- medel		sinuit		andnöd, respiratorisk insufficiens, rinit, i sällsynta fall bronkospasm	
	Dorzolamid- hydroklorid ögondroppar, lösning				epistaxis*	Dyspné
	Timololmaleat ögondroppar, lösning			dyspné*	bronkospasm (framför allt hos patienter med tidigare bronkospastisk sjukdom)*, respiratorisk insufficiens, hosta*	
Magtarm- kanalen	Dorzolamid/ timolol utan konserverings- medel	smakför- ändringar				
	Dorzolamid- hydroklorid ögondroppar, lösning		illamående*		halsirritation, muntorrhet*	
	Timololmaleat ögondroppar, lösning			illamående *, dyspepsi*	diarré, muntorrhet*	smakför- ändringar, buksmärta, kräkning
Hud och subkutan vävnad	Dorzolamid/ timolol utan konserverings- medel				kontaktdermatit, Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys	

System- organklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
	Dorzolamid- hydroklorid ögondroppar, lösning				utslag*	
	Timololmaleat ögondroppar, lösning				alopeci*, psoriasiform hudreaktion eller exacerbation av psoriasis*	Hudutslag
Muskulo- skeletala systemet och bindväv	Timololmaleat ögondroppar, lösning				systemisk lupus erytematosus	Myalgi
Njurar och urinvägar	Dorzolamid/ timolol utan konserverings- medel				uroлитiasis	
Reproduk- tionsorgan och bröstkörtel	Timololmaleat ögondroppar, lösning				Peyronies sjukdom*, minskad libido	sexuell dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administre- ringstället	Dorzolamid- hydroklorid ögondroppar, lösning		asteni/trötthet *			
	Timololmaleat ögondroppar, lösning			asteni/trött het*		

* Dessa biverkningar har även observerats med dorzolamid/timolol (innehållande konserveringsmedel) efter godkännandet.

** Ytterligare biverkningar har setts med oftalmiska betareceptorblockerare och kan potentiellt förekomma med dorzolamid/timolol utan konserveringsmedel.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga data beträffande överdosering på människa genom oavsiktligt eller avsiktligt intag av dorzolamid/timolol (innehållande konserveringsmedel) eller dorzolamid/timolol utan konserveringsmedel.

Symtom

Rapporter finns om oavsiktlig överdosering med timololmaleat ögondroppar resulterande i systemeffekter liknande dem som ses med systemiska betareceptorblockerare, såsom yrsel, huvudvärk, andnöd, bradykardi, bronkospasm och hjärtstillestånd. De vanligaste tecknen och symtomen som kan förväntas vid överdosering med dorzolamid är elektrolytstörningar, utveckling av ett acidotiskt tillstånd samt eventuellt centralnervösa effekter.

Endast begränsad information finns tillgänglig beträffande överdosering hos människa genom oavsiktligt eller avsiktligt intag av dorzolamidhydroklorid. Vid oralt intag har somnolens rapporterats. Vid topikal administrering har illamående, yrsel, huvudvärk, trötthet, onormala drömmar och dysfagi rapporterats.

Behandling

Behandlingen bör vara symtomatisk och understödande. Elektrolytnivåer i serum (speciellt kalium) och pH nivåer i blodet bör kontrolleras. Studier har visat att timolol inte utan svårighet är dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid glaukom samt miotika, betablockerande medel, timolol, kombinationer, ATC-kod: S01ED51

Verkningsmekanism

Vizidorduo består av två aktiva substanser: dorzolamidhydroklorid och timololmaleat. Båda dessa substanser sänker det förhöjda intraokulära trycket genom att minska kammarvattensekretionen, men genom olika verkningsmekanismer.

Dorzolamidhydroklorid är en potent hämmare av humant karbanhydras II. Hämmning av karbanhydras i ögats ciliarprocesser minskar kammarvattensekretionen, antagligen genom att fördröja bildningen av bikarbonationer vilket i sin tur leder till reduktion av natrium- och vätsketransport. Timololmaleat är en icke-selektiv betareceptorblockerare. Den exakta verkningsmekanismen för den ögontryckssänkande effekten hos timololmaleat är ännu inte helt klarlagd, men en fluoresceinstudie och tonografistudier tyder på att den huvudsakliga effekten är förknippad med minskad bildning av vätska. I vissa studier har dock en lätt ökning i utflödet av vätska iakttagits. Den kombinerade effekten av dessa två substanser resulterar i en ytterligare sänkning av det intraokulära trycket (IOP) i jämförelse med substanserna givna var för sig.

Vid topikal behandling sänker detta läkemedel ett förhöjt intraokulärt tryck, oavsett om det är förknippat med glaukom eller inte. Förhöjt intraokulärt tryck är en betydande riskfaktor i patogenesen för synnervsskada och glaukomatöst synfältsbortfall. Detta läkemedel minskar det intraokulära trycket utan att ge de vanliga biverkningarna förknippade med miotikum såsom nattblindhet, ackommodationsspasm och pupillkonstriktion.

Farmakodynamisk effekt

Kliniska effekter

Kliniska studier med upp till 15 månaders duration har utförts för att jämföra den ögontryckssänkande (IOP) effekten av dorzolamid/timolol (innehållande konserveringsmedel) två gånger dagligen (givet morgon och kväll) med individuell och samtidig medicinering med 0,5 % timolol och 2,0 % dorzolamid hos patienter med glaukom eller okulär hypertension för vilka kombinationsterapi ansågs lämplig i studierna. Detta inkluderade både obehandlade patienter och patienter hos vilka timolol som monoterapi inte gav tillräcklig effekt. Majoriteten av patienterna behandlades med topikal betareceptorblockerare som monoterapi före inklusion i studierna. I en analys av

kombinationsstudierna var den IOP-sänkande effekten av dorzolamid/timolol (innehållande konserveringsmedel) två gånger dagligen större än den för monoterapi med antingen 2 % dorzolamid tre gånger dagligen eller 0,5 % timolol två gånger dagligen. Den IOP-sänkande effekten av dorzolamid/timolol (innehållande konserveringsmedel) två gånger dagligen var likvärdig med kombinationsterapi med dorzolamid och timolol två gånger dagligen. Den IOP-sänkande effekten av dorzolamid/timolol (innehållande konserveringsmedel) två gånger dagligen visades genom mätning vid olika tidpunkter under dagen och denna effekt kvarstod vid långtidsbehandling.

I en aktivt behandlingskontrollerad, dubbelblind, parallellgrupps-studie hos 261 patienter med förhöjt intraokulärt tryck (≥ 22 mmHg) i ena eller båda ögonen, gav dorzolamid/timolol utan konserveringsmedel likvärdig trycksänkning som dorzolamid/timolol (innehållande konserveringsmedel). Säkerhetsprofilen för dorzolamid/timolol utan konserveringsmedel var jämförbar med den för dorzolamid/timolol (innehållande konserveringsmedel).

Pediatrisk population

En 3-månaders kontrollerad studie har utförts med huvudsyfte att dokumentera säkerhet vid behandling av barn yngre än 6 år med ögondroppar innehållande 2 % dorzolamidhydroklorid. I studien på barn ≥ 2 år och < 6 år för vilka IOP inte sänkts tillräckligt med dorzolamid eller timolol som monoterapi, fick 30 patienter behandling med dorzolamid/timolol (innehållande konserveringsmedel) i en öppen del av studien. Effekt hos dessa patienter har inte fastställts. I denna begränsade patientgrupp tolererades behandling med dorzolamid/timolol (innehållande konserveringsmedel) givet två gånger per dygn i allmänhet väl. 19 patienter fullföljde behandlingen och 11 avbröt med anledning av operation, ändrad medicinerings eller av andra skäl.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Dorzolamidhydroklorid

Till skillnad från perorala karbanhydrashämmare utövar dorzolamidhydroklorid, när det ges topiskt, sin effekt direkt i ögat vid påtagligt lägre doser och därmed med mindre systempåverkan. I kliniska studier resulterade detta i en sänkning av det intraokulära trycket utan störningar i syra-basbalansen eller elektrolytförändringar, något som karakteriserar perorala karbanhydrashämmare.

Efter topikal administrering når dorzolamid systemcirkulationen. För att fastställa eventuell systemisk karbanhydrashämning efter topikal administrering mättes koncentrationerna av dorzolamid och dess metabolit i de röda blodkropparna och i plasma samt karbanhydrashämningen i de röda blodkropparna. Dorzolamid ackumuleras i de röda blodkropparna under kronisk användning som ett resultat av selektiv bindning till karbanhydras II, medan extremt låga plasmakoncentrationer av fritt dorzolamid bibehålls. Den aktiva moderssubstansen bildar en N-desetylm metabolit som är en mindre potent hämmare av karbanhydras II än den aktiva moderssubstansen men också hämmar ett mindre aktivt isoenzym (karbanhydras I). Metaboliten ackumuleras också i de röda blodkropparna där det binds huvudsakligen till karbanhydras I. Dorzolamid binds måttligt till plasmaproteiner (cirka 33 %). Dorzolamid utsöndras huvudsakligen oförändrat via urinen; metaboliten utsöndras också i urinen. Efter avslutad behandling elimineras dorzolamid icke-linjärt från de röda blodkropparna med en snabb, initial minskning i läkemedelskoncentrationen, följt av en långsammare eliminationsfas med en halveringstid på cirka fyra månader.

När dorzolamid gavs peroralt för att simulera maximal systempåverkan efter långtidsanvändning i ögat, nåddes steady state inom 13 veckor. Vid steady state fanns så gott som inget fritt läkemedel eller någon metabolit i plasma; karbanhydrashämningen i de röda blodkropparna var mindre än vad som förväntades vara nödvändigt för en farmakologisk effekt på njurfunktion eller andning. Liknande farmakokinetiska resultat observerades efter kronisk topikal användning av dorzolamidhydroklorid. Några äldre patienter med nedsatt njurfunktion (beräknad kreatininclearance 30–60 ml/min) hade emellertid högre koncentration av metaboliter i de röda blodkropparna, men inga betydelsefulla skillnader i karbanhydrashämning; inga kliniskt signifikanta systembiverkningar var direkt kopplade till detta fynd.

Timololmaleat

I en studie där man mätte plasmakoncentrationen av den aktiva substansen hos sex personer, bestämdes systemexponeringen efter topikal administrering två gånger dagligen av 0,5 % timololmaleat ögondroppar. Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen efter morgondosen var 0,46 ng/ml och efter eftermiddagsdosen 0,35 ng/ml.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den okulära samt systemiska säkerhetsprofilen för de båda aktiva substanserna är väl kända.

Dorzolamid

Hos kaniner, som fick doser som var toxiska för moderdjuret och förknippade med metabolisk acidosis, observerades missbildningar av kotkropparna.

Timolol

Djurstudier har inte visat på teratogen effekt.

Dessutom har inga okulära bieffekter setts hos djur behandlade topikalt med dorzolamidhydroklorid och timololmaleat ögondroppar eller vid samtidig administration av dorzolamidhydroklorid och timololmaleat. *In vitro* och *in vivo* studier med var och en av substanserna visade inte någon mutagen potential. Därför förväntas ingen speciell risk avseende säkerheten hos människa vid terapeutiska doser av Vizidorduo.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxietylcellulosa

Mannitol (E421)

Natriumcitrat (E331)

Natriumhydroxid (E524)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Används inom 28 dagar efter första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml lösning i en vit ogenomskinlig 11 ml LDPE-flaska med vit Novelia-droppspets (HDPE och silikon) och en vit HDPE-kork.

Förpackningsstorlekar: 1, 3 eller 4 flaskor i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bausch + Lomb Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42987

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.02.2024