CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vizidor Duo, (20 mg + 5 mg)/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera chlorowodorek dorzolamidu w ilości odpowiadającej 20 mg dorzolamidu i tymololu maleinian w ilości odpowiadającej 5 mg tymololu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Klarowny, bezbarwny, lekko lepki, wodny roztwór o odczynie pH od 5,0 do 6,0 i osmolalności 251-289m Osmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy jest wskazany w leczeniu zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem przesączania lub jaskrą pseudoeksfoliacyjną w przypadku gdy monoterapia miejscowym beta-adrenolitykiem jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Dawka wynosi jedną kroplę produktu Vizidor Duo do worka spojówkowego chorego oka (oczu) dwa razy na dobę.

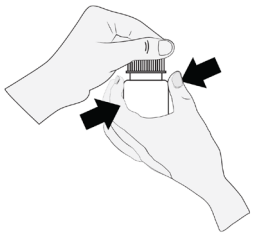
Jeśli produkt Vizidor Duo jest stosowany jednocześnie z innymi produktami leczniczymi podawanymi do oczu, przerwa pomiędzy podaniem kolejnych produktów powinna wynosić co najmniej 10 minut.
Vizidor Duo, krople do oczu jest jałowym roztworem, który nie zawiera środków konserwujących.
Roztwór z opakowania wielodawkowego może być używany do 28 dni od pierwszego otwarcia butelki w celu podania do chorego oka (oczu).
Pacjent powinien zostać poinformowany, że należy umyć ręce przed zastosowaniem produktu oraz że należy unikać kontaktu zakraplacza z powierzchnią lub okolicą oka, ponieważ może to spowodować uraz oka.
Należy także poinformować pacjenta, że w przypadku nieprawidłowego postępowania, roztwory do oczu mogą ulec zanieczyszczeniu powszechnie występującymi bakteriami, które mogą wywołać zakażenie oka. Stosowanie zanieczyszczonego roztworu może prowadzić do poważnych uszkodzeń oka, a w następstwie do utraty wzroku.
Uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub zamknięcie powiek przez 2 minuty zmniejsza wchłanianie ogólnoustrojowe. Może to powodować zmniejszenie ogólnoustrojowych działań niepożądanych oraz zwiększenie działania miejscowego.
Sposób podawania

Przed wkropleniem kropli do oczu:

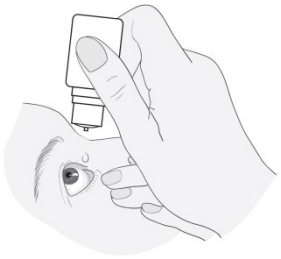
- Należy poinformować użytkownika o konieczności umycia rąk przed otwarciem butelki.
- Należy także poinformować użytkownika aby nie stosował tego leku, jeżeli zabezpieczenie na szyjce butelki zostało uszkodzone przed pierwszym użyciem.
- W przypadku pierwszego użycia, przed podaniem kropli do oka, pacjent powinien wypróbować użycie butelki z kroplomierzem, ściskając ją powoli, aż jedna kropla zostanie wypuszczona z butelki, z dala od oka.
- Jeżeli pacjent jest pewny, że może wkroplić pojedynczą kroplę leku, powinien przyjąć najbardziej komfortową pozycję do jego zakroplenia (może siedzieć, leżeć na plecach albo stanąć przed lustrem).

Wkroplenie:

1. Należy trzymać butelkę bezpośrednio poniżej nakrętki, którą należy odkręcić w celu otwarcia butelki. Aby uniknąć zanieczyszczenia roztworu, nie należy niczego dotykać końcówką kroplomierza.



2. Pacjent powinien odchylić głowę do tyłu i trzymać butelkę powyżej oka.



3. Pacjent powinien odciągnąć dolną powiekę w dół i spojrzeć w górę. Butelkę należy delikatnie ścisnąć w środkowej części, tak aby kropla dostała się do oka pacjenta. Należy pamiętać, że może być kilka sekund opóźnienia pomiędzy ściśnięciem butelki, a uwolnieniem kropli. Nie należy zbyt mocno ściskać butelki.

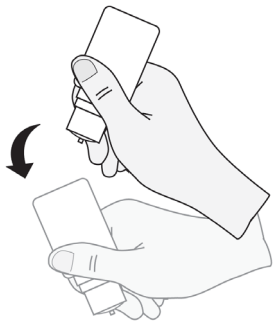
Należy poinformować pacjenta, aby skonsultował się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących stosowania leku.



4. W celu rozprowadzenia kropli po powierzchni oka, pacjent powinien kilka razy mrugnąć.

5. Pacjent powinien zamknąć oko i naciskać wewnętrzny kącik oka palcem przez około dwie minuty. Pomaga to zapobiec przedostaniu się leku do całego organizmu.

6. Jeśli zachodzi potrzeba stosowania kropli do drugiego oka, należy powtórzyć czynności z punktów od 2. do 5. W przypadku choroby tylko jednego oka, należy poinformować pacjenta, które oko jest chore.



7. Po użyciu a przed zamknięciem butelki, w celu usunięcia pozostałości płynu z końcówki należy wstrząsnąć butelkę w dół nie dotykając końcówki kroplomierza w celu usunięcia płynu pozostałego na końcówce kroplomierza. Jest to konieczne w celu zapewnienia możliwości wkroplenia kolejnych kropli.

8. Po podaniu wszystkich dawek, pewna ilość produktu leczniczego Vizidor Duo pozostanie w butelce. Pacjent nie powinien być zaniepokojony, ponieważ w butelce znajduje się dodatkowa ilość produktu leczniczego Vizidor Duo, tak więc pacjent otrzyma pełną dawkę produktu leczniczego Vizidor Duo zaleconą przez lekarza. Po zakończeniu zaleconego leczenia nie należy wykorzystywać nadmiaru produktu leczniczego pozostałego w butelce.

Nie wolno stosować kropli do oczu dłużej niż przez 28 dni po pierwszym otwarciu butelki.

Dzieci i młodzież
Skuteczność produktu leczniczego u dzieci nie została ustalona.
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 2 lat (Informacje dotyczące bezpieczeństwa u dzieci w wieku ≥ 2 lat i poniżej 6 lat, patrz punkt 5.1).

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Vizidor Duo jest przeciwwskazany u pacjentów z:
- nadreaktywnością dróg oddechowych, w tym astmą oskrzelową występującą aktualnie lub w wywiadzie oraz chorych z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc,
- bradykardią zatokową, zespołem chorego węzła zatokowo-przedsionkowego, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowanym przy pomocy rozrusznika serca, jawną niewydolnością krążenia, wstrząsem kardiogennym,
- ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub kwasicą hiperchloremiczną,
- nadwrażliwością na jedną lub obie substancje czynne, bądź którykolwiek ze składników produktu wymienionych w punkcie 6.1.

Powyższe przeciwwskazania wynikają z przeciwwskazań dotyczących stosowania każdej z substancji czynnych wchodzących w skład produktu i nie są charakterystyczne dla produktu złożonego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy/oddechowy
Podobnie jak inne leki okulistyczne stosowane miejscowo, tymolol wchłania się do krążenia ogólnego. Z uwagi na zawarty w tym produkcie leczniczym tymolol o działaniu beta-adrenolitycznym, istnieje możliwość wystąpienia takich samych sercowo-naczyniowych, pulmonologicznych i innych działań niepożądanych produktu leczniczego, jakie obserwuje się po podaniu ogólnym leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po

podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnym. Sposoby umożliwiające ograniczenie wchłaniania produktu leczniczego do krążenia ogólnego podano w punkcie 4.2.

Zaburzenia serca:
U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala i niewydolnością serca) oraz hipotensją należy przeprowadzić krytyczną ocenę leczenia beta-adrenolitykami i rozważyć zastosowanie innych substancji czynnych. Pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego należy obserwować pod kątem występowania oznak wskazujących na pogorszenie tych schorzeń oraz działań niepożądanych.
Ze względu na niekorzystny wpływ na czas przewodzenia impulsów elektrycznych, beta-adrenolityki powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

Zaburzenia naczyniowe:
Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego (tj. z ciężką postacią choroby Raynauda lub z zespołem Raynauda).

Zaburzenia układu oddechowego:
Po podaniu niektórych leków okulistycznych o działaniu beta-adrenolitycznym zgłaszano występowanie reakcji ze strony układu oddechowego, w tym zgonów spowodowanych skurczem oskrzeli u pacjentów z astmą.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Vizidor Duo u osób z łagodną lub umiarkowanie ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Produkt leczniczy można podać tym pacjentom tylko wówczas, gdy możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Zaburzenia czynności wątroby:
Nie badano zastosowania tego produktu leczniczego u chorych z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy w tej grupie pacjentów.

Układ odpornościowy i nadwrażliwość
Podobnie jak w przypadku innych leków okulistycznych stosowanych miejscowo, ten produkt może być wchłaniany do krążenia ogólnego. Dorzolamid zawiera grupę sulfonamidową, typową dla sulfonamidów. Z tego względu te same działania niepożądane, które występują po podaniu ogólnym sulfonamidów, mogą wystąpić po zastosowaniu miejscowym, w tym ciężkie reakcje np. w postaci zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej epidermolizy naskórka. W przypadku stwierdzenia objawów ciężkich działań niepożądanych lub nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Obserwowano miejscowe działania niepożądane ze strony oczu, podobne do tych obserwowanych podczas stosowania kropli do oczu, zawierających chlorowodorek dorzolamidu. W razie wystąpienia tego typu reakcji należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Vizidor Duo.

Podczas stosowania leków beta-adrenolitycznych u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono atopię lub ciężkie reakcje anafilaktyczne na wiele alergenów, może wystąpić zwiększona reaktywność na powtórny kontakt z tymi alergenami, a pacjenci mogą nie reagować na dawki adrenaliny stosowane zwykle w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Jednocześnie stosowane leki
Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe czy też znane ogólnoustrojowe skutki blokady receptorów beta-adrenergicznych mogą być silniejsze w przypadku podania tymololu pacjentom przyjmującym już lek beta-adrenolityczny o działaniu ogólnym. U tych pacjentów należy ściśle obserwować reakcję. Nie zaleca się stosowania jednocześnie dwóch podawanych miejscowo leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania jednocześnie dorzolamidu i doustnych inhibitorów anhydrazy węglanowej.

Przerwanie leczenia
Podobnie jak w przypadku leków beta-adrenolitycznych stosowanych ogólnie, jeśli jest konieczne zakończenie terapii tymololem w postaci roztworu kropli do oczu u chorych z chorobą wieńcową, produkt należy odstawiać stopniowo.

Dodatkowe skutki zablokowania receptorów beta-adrenergicznych

Hipoglikemia/cukrzyca
Należy zachować ostrożność podczas leczenia lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne, ponieważ mogą one maskować niektóre przedmiotowe i podmiotowe objawy ostrej hipoglikemii u pacjentów z nieustabilizowaną cukrzycą lub hipoglikemią.

Leczenie lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne może maskować objawy nadczynności tarczycy. Nagłe przerwanie leczenia lekami beta-adrenolitycznymi może być przyczyną nasilenia objawów nadczynności tarczycy.

Choroby rogówki
Leki okulistyczne o działaniu beta-adrenolitycznym mogą wywołać objawy suchego oka. Należy zatem zachować ostrożność w przypadku ich stosowania u pacjentów z chorobami rogówki.

Znieczulenie do zabiegów operacyjnych
Leki okulistyczne o działaniu beta-adrenolitycznym mogą hamować ogólnoustrojowy efekt pobudzenia receptorów beta-adrenergicznych przez takie leki, jak np. adrenalina. Jeśli pacjent stosuje tymolol, należy poinformować o tym anestezjologa.

Terapia lekami beta-adrenolitycznymi może pogorszyć objawy *myasthenia gravis*.

Dodatkowe skutki hamowania anhydrazy węglanowej
Leczenie doustnymi inhibitorami anhydrazy węglanowej jest związane z występowaniem kamicy układu moczowego wskutek zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, szczególnie u pacjentów z kamicą nerkową w wywiadzie. Pomimo, że podczas stosowania produktu zawierającego dorzolamid i tymolol (postać ze środkiem konserwującym) nie zaobserwowano występowania zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, zgłaszane były niezbyt częste przypadki kamicy układu moczowego. Ponieważ produkt Vizidor Duo, krople do oczu, roztwór, zawiera miejscowo stosowany inhibitor anhydrazy węglanowej, który jest wchłaniany do krążenia ogólnego, u pacjentów z kamicą nerkową w wywiadzie ryzyko wystąpienia kamicy układu moczowego może być zwiększone podczas stosowania tego produktu leczniczego.

Inne
Leczenie pacjentów z ostrą jaskrą zamykającego się kąta, oprócz stosowania leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe, wymaga dodatkowo interwencji terapeutycznej. Nie badano zastosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z ostrą jaskrą zamykającego się kąta.
U pacjentów z istniejącymi przewlekłymi uszkodzeniami rogówki i (lub) po wewnątrzgałkowym zabiegu chirurgicznym, odnotowano obrzęk i nieodwracalną dekompensację rogówki podczas stosowania dorzolamidu. Możliwość rozwoju obrzęku rogówki jest bardziej prawdopodobna u pacjentów ze zmniejszoną liczbą komórek śródbłonka. Zalecając stosowanie produktu leczniczego Vizidor Duo, krople do oczu, roztwór pacjentom z tej grupy, należy przedsięwziąć odpowiednie środki ostrożności.

Podczas stosowania środków hamujących wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymololu, acetazolamidu) po zabiegach filtracyjnych zgłaszano przypadki odwarstwienia naczyniówki oka.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków przeciwjaskrowych, u niektórych pacjentów podczas długotrwałego leczenia stwierdzono zmniejszającą się reakcję na tymololu maleinian w postaci kropli do oczu. Jednak w badaniach klinicznych obejmujących 164 pacjentów obserwowanych przez co najmniej 3 lata, nie zaobserwowano istotnych różnic w wartości średniego ciśnienia śródgałkowego po początkowej stabilizacji.

Pacjenci ze stwierdzonym uczuleniem na srebro, nie powinni stosować tego produktu leczniczego ponieważ podawane krople mogą zawierać śladowe ilości srebra.

Stosowanie soczewek kontaktowych:
Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów używających soczewki kontaktowe.

Dzieci i młodzież
Patrz punkt 5.1.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji z użyciem produktu leczniczego Vizidor Duo roztwór bez konserwantów z innymi lekami.
W badaniach klinicznych nie stwierdzono interakcji podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego zawierającego dorzolamid z tymololem bez konserwantów z następującymi produktami leczniczymi działającymi ogólnie: inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE-I), antagonistami kanału wapniowego, lekami moczopędnymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym z kwasem acetylosalicylowym i z hormonami (np. estrogen, insulina, tyroksyna).

Istnieje możliwość działania addycyjnego i w efekcie obniżenia ciśnienia tętniczego i (lub) wystąpienia znacznej bradykardii podczas jednoczesnego stosowania leków okulistycznych o działaniu beta-adrenolitycznym z lekami stosowanymi doustnie, takimi jak: antagoniści kanału wapniowego, leki uwalniające aminy katecholowe lub leki beta-adrenolityczne, leki antyarytmiczne (w tym amiodaron), glikozydy naparstnicy, parasympatykomimetyki, guanetydyna, leki opioidowe i inhibitory oksydazy monoaminowej (MAO).

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP2D6 (np. chinidyny, fluoksetyny, paroksetyny) i tymololu obserwowano nasilone ogólne działanie beta-adrenolityczne (np. zwolnienie czynności serca, depresję).

Pomimo, że produkt Vizidor Duo, krople do oczu, roztwór stosowany w monoterapii wywiera niewielki wpływ lub nie ma wpływu na wielkość źrenicy, odnotowano sporadyczne przypadki jej rozszerzenia podczas jednoczesnego stosowania beta-adrenolityków w postaci do stosowania do oczu i adrenaliny (epinefryny).

Leki beta-adrenolityczne mogą nasilać działanie hipoglikemiczne leków przeciwcukrzycowych. Doustnie podawane leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą nasilać występowanie gwałtownych zwyżek ciśnienia tętniczego, obserwowanych po odstawieniu klonidyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Produktu leczniczego Vizidor Duo, krople do oczu, roztwór nie należy stosować w okresie ciąży.

Dorzolamid
Brak jest odpowiednich badań klinicznych, dotyczących stosowania produktu u kobiet w ciąży. Po podaniu ciężarnym samicom królików toksycznej dawki dorzolamid powodował działanie teratogenne u płodów (patrz punkt 5.3).

Tymolol
Brak jest wystarczającej ilości danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w ciąży. Nie należy stosować tymololu w czasie ciąży, o ile nie ma wyraźnej potrzeby. Sposoby umożliwiające ograniczenie wchłaniania do krążenia ogólnego podano w punkcie 4.2.

W badaniach epidemiologicznych nie wykazano potencjału wywoływania wad rozwojowych, ale stwierdzono ryzyko zahamowania rozwoju wewnątrzmacicznego w przypadku stosowania beta-adrenolityków podawanych doustnie. Oprócz tego u noworodków obserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. bradykardię, hipotensję, zespół zaburzeń oddechowych oraz hipoglikemię), kiedy beta-adrenolityki podawano do czasu porodu. W przypadku podawania tego produktu leczniczego do czasu porodu należy ściśle monitorować stan noworodka w pierwszych dniach życia.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy dorzolamid przenika do mleka ludzkiego. U potomstwa karmiących samic szczurów otrzymujących dorzolamid obserwowano zmniejszone przybieranie na wadze. Beta-adrenolityki przenikają do mleka ludzkiego. Jednak w przypadku podawania tymololu w postaci kropli do oczu w dawkach terapeutycznych prawdopodobieństwo przedostania się leku do pokarmu kobiecego w ilości wystarczającej do wywołania u niemowlęcia objawów klinicznych blokady receptorów beta-adrenergicznych jest niewielkie. Sposoby umożliwiające ograniczenie wchłaniania do krążenia ogólnego podano w punkcie 4.2. Produktu leczniczego Vizidor Duo nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Możliwe działania niepożądane, takie jak nieostre widzenie, mogą zaburzać u niektórych pacjentów zdolność prowadzenia pojazdów i (lub) obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniu klinicznym z produktem leczniczym zawierającym dorzolamid i tymolol roztwór bez środków konserwujących obserwowane działania niepożądane były podobne do tych raportowanych wcześniej dla produktu leczniczego zawierającego dorzolamid i tymolol (roztwór z substancją konserwującą), dorzolamidu chlorowodorek i (lub) tymololu maleinian.

Podczas badań klinicznych produkt leczniczy zawierający dorzolamid i tymolol (roztwór z substancją konserwującą) podano 1035 pacjentom. Około 2,4% wszystkich pacjentów przerwało stosowanie produktu leczniczego zawierającego dorzolamid i tymolol (roztwór z substancją konserwującą) z powodu miejscowych działań niepożądanych ze strony oka, około 1,2% wszystkich pacjentów przerwało leczenie z powodu wystąpienia miejscowych reakcji wskazujących na alergię lub nadwrażliwość (takie jak zapalenie powiek i zapalenie spojówek).

W badaniu klinicznym z wielokrotnym podaniem dawki, podwójnie zaślepionym, porównawczym badaniu klinicznym profil bezpieczeństwa produktu leczniczego zawierającego dorzolamid i tymolol roztwór bez substancji konserwującej był taki sam jak produktu leczniczego zawierającego dorzolamid i tymolol (roztwór z substancją konserwującą).

Podobnie jak inne leki okulistyczne stosowane miejscowo, tymolol wchłania się do krążenia ogólnego. W związku z tym istnieje możliwość wystąpienia podobnych działań niepożądanych, jakie obserwuje się po podaniu ogólnym leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnym.

W trakcie badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłoszone były następujące działania niepożądane po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego dorzolamid i tymolol roztwór bez konserwantów lub po zastosowaniu każdego ze składników osobno:
bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	**Postać**	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Częstość nieznana**
Zaburzenia układu immunologi-cznego	Dorzolamid/ tymolol bez konserwantów				Przedmiotowe i podmiotowe objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, wysypka, anafilaksja	
	Tymololu maleinian krople do oczu, roztwór				Przedmiotowe i podmiotowe objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, miejscowa i uogólniona wysypka, anafilaksja	Świąd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Tymololu maleinian, krople do oczu, roztwór					Hipoglike-mia
Zaburzenia psychiczne	Tymololu maleinian krople do oczu, roztwór			Depresja*	Bezsenność*, koszmary senne*, utrata pamięci	Halucynacja
Zaburzenia układu nerwowego	Dorzolamidu chlorowodorek krople do oczu, roztwór		Ból głowy*		Zawroty głowy*, parestezje*	
	Tymololu maleinian krople do oczu, roztwór		Ból głowy*	Zawroty głowy*, omdlenia*	Parestezje*, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych *myasthenia gravis*, osłabienie popędu płciowego*, incydent naczyniowo-mózgowy*,	

					niedokrwienie mózgu	
Zaburzenia oka	Dorzolamid/ tymolol bez konserwantów	Pieczenie i kłucie	Nastrzyk spojówki, niewyraźne widzenie, erozje rogówki, swędzenie oczu, łzawienie			
	Dorzolamidu chlorowodorek krople do oczu, roztwór		Stan zapalny powiek*, podrażnienie powiek*	Zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego*	Podrażnienie z objawami takimi jak zaczerwienienie*, ból*, sklejanie powiek*, przemijająca krótkowzroczność (ustępująca po przerwaniu leczenia), obrzęk rogówki*, hipotonia wewnątrzgałkowa*, odwarstwienie naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych)*	Uczucie ciała obcego w oku, światłowstręt
	Tymololu maleinian krople do oczu, roztwór		Przedmiotowe i podmiotowe objawy podrażnienia oka, w tym zapalenie brzegów powiek*, zapalenie rogówki*, osłabienie czucia rogówkowego i objawy suchego oka*	Zaburzenia widzenia, w tym zmiany refrakcji (w niektórych przypadkach z powodu odstawienia leku zwężającego źrenicę)*	Opadanie powieki, podwójne widzenie, odwarstwienie naczyniówki po zabiegach filtracyjnych* (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania)	Swędzenie oczu, łzawienie, zaczerwienienie, niewyraźne widzenie, erozje rogówki
Zaburzenia ucha i błędnika	Tymololu maleinian krople do oczu, roztwór				Szumy uszne*	
Zaburzenia serca	Tymololu maleinian krople do oczu, roztwór			Bradykardia*	Ból w klatce piersiowej*, kołatanie serca*, obrzęki*, zaburzenia rytmu serca*, zastoinowa	Blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca

					niewydolność serca*, zatrzymanie czynności serca*, blok serca	
	Dorzolamidu chlorowodorek krople do oczu, roztwór					Kołatanie serca, częstoskurcz
Zaburzenia naczyniowe	Dorzolamidu chlorowodorek krople do oczu, roztwór					Nadciśnienie tętnicze
	Tymololu maleinian krople do oczu, roztwór				Niskie ciśnienie*, chromanie, zjawisko Raynauda*, zimne dłonie i stopy*	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dorzolamid/ tymolol bez konserwantów		Zapalenie zatok		Skrócenie oddechu, niewydolność oddechowa, nieżyt nosa, skurcz oskrzeli	
	Dorzolamidu chlorowodorek krople do oczu, roztwór				Krwawienie z nosa*	Duszność
	Tymololu maleinian krople do oczu, roztwór			Duszność*	Skurcz oskrzeli (zwłaszcza u pacjentów z występującymi uprzednio stanami spastycznymi oskrzeli)*, niewydolność oddechowa, kaszel*	
Zaburzenia żołądka i jelit	Dorzolamid/ tymolol bez konserwantów	Zaburzenia smaku				
	Dorzolamidu chlorowodorek krople do oczu, roztwór		Nudności*		Podrażnienie gardła, suchość w jamie ustnej*	
	Tymololu maleinian krople do oczu, roztwór			Nudności*, niestrawność*	Biegunka, suchość w jamie ustnej*	Zaburzenia smaku, bóle brzucha, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Dorzolamid/ tymolol bez konserwantów				Kontaktowe zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka	
	Dorzolamidu chlorowodorek krople do oczu, roztwór				Wysypka*	
	Tymololu maleinian krople do oczu, roztwór				Łysienie*, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrzenie łuszczycy*	Wysypka skórna
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej	Tymololu maleinian krople do oczu, roztwór				Toczeń rumieniowaty układowy	Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Dorzolamid/ tymolol bez konserwantów			Kamica moczowa		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Tymololu maleinian krople do oczu, roztwór				Choroba Peyroniego*, osłabienie popędu płciowego	Zaburzenia funkcji seksual-nych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Dorzolamidu chlorowodorek krople do oczu, roztwór		Osłabienie/ uczucie zmęczenia*			
	Tymololu maleinian krople do oczu, roztwór			Osłabienie/ uczucie zmęczenia*		

* Działania niepożądane obserwowane także podczas stosowania roztworu do oczu dorzolamidu/tymololu po wprowadzeniu do obrotu.

** Dodatkowe działania niepożądane obserwowane u osób stosujących okulistyczne leki beta-adrenolityczne, które mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego dorzolamid/tymolol bez substancji konserwujących.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest danych dotyczących przedawkowania u ludzi w wyniku przypadkowego lub umyślnego spożycia produktu leczniczego zawierającego dorzolamid i tymolol (roztwór z substancją konserwującą) lub dorzolamid i tymolol roztwór bez substancji konserwujących w postaci roztworu kropli do oczu.

Objawy
Opisywano przypadki nieumyślnego przedawkowania kropli do oczu zawierających maleinian tymololu prowadzące do wystąpienia objawów ogólnoustrojowych podobnych do obserwowanych po przedawkowaniu leków blokujących receptory beta-adrenergiczne działających ogólnie, takich jak: bóle i zawroty głowy, spłycenie oddechu, zwolnienie czynności serca, skurcz oskrzeli i zatrzymanie akcji serca. Najbardziej prawdopodobne objawy przedmiotowe i podmiotowe, których można oczekiwać po przedawkowaniu dorzolamidu to: zaburzenia elektrolitowe, kwasica i objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.
Istnieje ograniczona ilość informacji dotyczących skutków przedawkowania chlorowodorku dorzolamidu u ludzi. Opisywano występowanie następujących objawów: po doustnym przyjęciu kropli - senność; po podaniu miejscowym: nudności, zawroty głowy, bóle głowy, uczucie zmęczenia, zaburzenia snu i dysfagia.

Leczenie
Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Konieczne jest kontrolowanie stężenia elektrolitów (zwłaszcza potasu) w surowicy oraz pomiary pH krwi. Badania wykazały, że trudno jest usunąć tymolol z organizmu za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw jaskrze i zwężające źrenicę, beta-adrenolityki, tymolol, połączenia.
Kod ATC: S01E D51

Mechanizm działania
Produkt Vizidor Duo, krople do oczu, roztwór, zawiera dwa składniki: dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian. Obydwa składniki obniżają podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, lecz różnią się mechanizmami działania.

Dorzolamidu chlorowodorek jest silnym inhibitorem ludzkiej anhydrazy węglanowej II. Hamowanie anhydrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka zmniejsza wydzielanie cieczy wodnistej, prawdopodobnie poprzez zwolnienie szybkości powstawania jonów wodorowęglanowych z następowym ograniczeniem transportu sodu i płynu. Tymololu maleinian jest nieselektywnym beta-adrenolitykiem. Nie ustalono jeszcze dokładnego mechanizmu obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego przez tymololu maleinian, chociaż badania z zastosowaniem fluoresceiny oraz badania tonograficzne wskazują, że główne działanie może wiązać się z ograniczeniem wytwarzania cieczy wodnistej. Jednak w niektórych badaniach obserwowano również nieznaczne ułatwienie

odpływu cieczy. Skojarzone działanie obu tych substancji powoduje dodatkowe obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu z każdym ze składników podawanych osobno.

Po podaniu miejscowym produkt Vizidor Duo, krople do oczu, roztwór bez substancji konserwujących obniża podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, związane lub niezwiązane z jaskrą. Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe jest głównym czynnikiem ryzyka w patogenezie uszkodzenia nerwu wzrokowego i utraty pola widzenia typowego dla jaskry.

Produkt Vizidor Duo obniża ciśnienie wewnątrzgałkowe nie powodując działań niepożądanych towarzyszących przyjmowaniu miotyków, takich jak ślepota nocna, skurcz akomodacyjny i zwężenie źrenicy.

Działania farmakodynamiczne
Działanie kliniczne:
Przeprowadzono badania kliniczne trwające do 15 miesięcy w celu porównania działania obniżającego ciśnienie wewnątrzgałkowe produktu leczniczego zawierającego dorzolamid i tymolol (roztwór z substancją konserwującą), podawanego dwa razy na dobę (rano i wieczorem) względem 0,5% tymololu i 2,0% dorzolamidu, podawanymi oddzielnie lub w skojarzeniu u pacjentów z jaskrą lub nadciśnieniem wewnątrzgałkowym, u których leczenie skojarzone uznano w tych badaniach za właściwe. Byli to zarówno pacjenci nieleczeni, jak i osoby, u których nie uzyskano właściwej kontroli podczas monoterapii tymololem. Przed włączeniem do badania, większość pacjentów leczono miejscowo beta-adrenolitykiem w monoterapii. W analizie połączonych wyników badań, działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe produktu leczniczego zawierającego dorzolamid i tymolol (roztwór z substancją konserwującą) stosowanego dwa razy na dobę było większe, niż stosowanego w monoterapii 2% dorzolamidu trzy razy na dobę lub 0,5% tymololu stosowanego dwa razy na dobę. Działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe produktu zawierającego dorzolamid i tymolol (roztwór z substancją konserwującą), stosowanego dwa razy na dobę, było takie samo, jak podczas leczenia skojarzonego dorzolamidem stosowanym dwa razy na dobę i tymololem stosowanym dwa razy na dobę. Wykazano działanie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe produktu zawierającego dorzolamid i tymolol stosowanego dwa razy na dobę przy pomiarach o różnych porach dnia i działanie to utrzymywało się w trakcie długotrwałego stosowania.

W badaniu z kontrolą lekiem aktywnym, równoległym, podwójnie zaślepionym prowadzonym z udziałem 261 pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym ≥ 22 mmHg w jednym oku lub obu oczach, produkt leczniczy zawierający dorzolamid i tymolol (roztwór bez substancji konserwujących) zmniejszał ciśnienie wewnątrzgałkowe tak samo jak produkt zawierający dorzolamid i tymolol (roztwór bez substancji konserwujących). Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego zawierającego dorzolamid i tymolol roztwór bez substancji konserwujących i produktu leczniczego zawierającego dorzolamid i tymolol (roztwór z substancją konserwującą) był taki sam.

Dzieci i młodzież
Przeprowadzono trzymiesięczne badanie z grupą kontrolną, którego głównym celem było udokumentowanie bezpieczeństwa stosowania 2% roztworu do oczu dorzolamidu chlorowodorku u dzieci w wieku poniżej 6 lat. W badaniu tym 30 dzieci w wieku poniżej 6 lat i w wieku 2 lat lub powyżej, z niewłaściwą kontrolą ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas monoterapii dorzolamidem lub tymololem, otrzymało w fazie otwartej badania produkt zawierający dorzolamid i tymolol (roztwór z substancją konserwującą). Nie ustalono skuteczności u tych dzieci. W tej małej grupie pacjentów, produkt zawierający dorzolamid i tymolol (roztwór z substancją konserwującą) podawany dwa razy na dobę był ogólnie dobrze tolerowany, przy czym 19 pacjentów stosowało produkt przez cały okres badania, a u 11 pacjentów produkt odstawiono ze względu na zabieg chirurgiczny, zmianę leku lub inne przyczyny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dorzolamidu chlorowodorek:

Inaczej, niż w przypadku doustnych inhibitorów anhydrazy węglanowej, miejscowe podawanie dorzolamidu chlorowodorku pozwala na bezpośrednie działanie leku w oku po podaniu znacznie mniejszych dawek, a zatem przy mniejszej ekspozycji ogólnoustrojowej. W badaniach klinicznych skutkowało to obniżeniem ciśnienia wewnątrzgałkowego bez zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej lub bez zmian stężenia elektrolitów charakterystycznych dla doustnych inhibitorów anhydrazy węglanowej.

Po podaniu miejscowym, dorzolamid jest wchłaniany do krążenia ogólnego. W celu oceny możliwości ogólnoustrojowego hamowania anhydrazy węglanowej po podaniu miejscowym, zmierzono stężenia substancji czynnej i jej metabolitu w erytrocytach i osoczu oraz stopień hamowania anhydrazy węglanowej w erytrocytach. Dorzolamid ulega kumulacji w erytocytach w trakcie długotrwałego stosowania w wyniku wybiórczego wiązania się z anhydrazą węglanową II, podczas gdy w osoczu utrzymuje się bardzo małe stężenie wolnej substancji czynnej. Z macierzystej substancji czynnej powstaje jeden metabolit N-demetylowy, który wykazuje słabsze od substancji macierzystej działanie hamujące anhydrazę węglanową II oraz jest inhibitorem mniej aktywnego izoenzymu anhydrazy węglanowej I. Metabolit także ulega kumulacji w erytrocytach, gdzie wiąże się przede wszystkim z anhydrazą węglanową I. Dorzolamid wiąże się w umiarkowanym stopniu z białkami osocza (w około 33%). Dorzolamid wydalany jest głównie w postaci niezmienionej z moczem; z moczem również wydalany jest jego metabolit. Po zakończeniu leczenia wypłukanie dorzolamidu z erytrocytów zachodzi w sposób nieliniowy, co skutkuje na początku nagłym zmniejszeniem stężenia substancji czynnej, po czym następuje faza wolniejszej eliminacji, z okresem półtrwania około 4 miesięcy.

Przy doustnym podawaniu dorzolamidu w celu symulacji maksymalnej ekspozycji ogólnoustrojowej po długotrwałym stosowaniu miejscowym do oka, stan stacjonarny osiągnięto w ciągu 13 tygodni. W stanie stacjonarnym w osoczu praktycznie nie było wolnej substancji czynnej ani jej metabolitu; hamowanie anhydrazy węglanowej w erytrocytach było mniejsze, niż założono, że jest to konieczne dla farmakologicznego wpływu na czynność nerek lub oddychanie. Podobne parametry farmakokinetyczne obserwowano po długotrwałym miejscowym podawaniu chlorowodorku dorzolamidu. Jednak u niektórych osób w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek (szacunkowy klirens kreatyniny 30-60 mililitrów/min) stężenie metabolitu w erytrocytach było większe, lecz nie wiązały się z tym szczególne różnice w hamowaniu anhydrazy węglanowej lub istotne klinicznie działania niepożądane.

Tymololu maleinian:
W badaniu oceniającym stężenie tej substancji czynnej w osoczu u sześciu osób, określono ekspozycję ogólnoustrojową na tymolol po miejscowym podawaniu 0,5% roztworu do oczu tymololu maleinianu dwa razy na dobę. Średnie maksymalne stężenie w osoczu po dawce porannej wynosiło 0,46 ng/ml, a po dawce popołudniowej 0,35 ng/ml.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil bezpieczeństwa w odniesieniu do narządu wzroku oraz bezpieczeństwa ogólnoustrojowego poszczególnych składników produktu leczniczego jest dobrze określony.

Dorzolamid
Po podaniu ciężarnym samicom królików toksycznej dawki dorzolamidu, prowadzącej do kwasicy metabolicznej, u płodów obserwowano wady rozwojowe trzonów kręgów.

Tymolol
W badaniach na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego.
Ponadto nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych ze strony oka u zwierząt, którym miejscowo podawano roztwór do oczu dorzolamidu chlorowodorku i tymololu maleinianu lub dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian w skojarzeniu. Badania *in vitro* i *in vivo* każdego ze składników nie wykazały działań mutagennych. Nie oczekuje się zatem żadnego istotnego ryzyka dla

bezpieczeństwa ludzi po zastosowaniu terapeutycznych dawek produktu Vizidor Duo w postaci roztworu kropli do oczu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksyetyloceluloza
Mannitol (E421)
Sodu cytrynian (E331)
Sodu wodorotlenek (E524) (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.
Po pierwszym otwarciu butelki produkt leczniczy może być przechowywany maksymalnie przez 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30˚C. Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 ml roztworu w białej, nieprzejrzystej butelce z LDPE składającej się z kroplomierza (z HDPE i silikonu) oraz z zakrętki z HDPE.
Wielkość opakowania: 1, 3 lub 4 butelki w tekturowym pudełku.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23677

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.01.2017
Data przedłużenia pozwolenia: 26.08.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.01.2026