

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 22,26 mg dortsolamidihydrokloridia, joka vastaa 20 mg dortsolamidia, ja 6,83 mg timololimaleaattia, joka vastaa 5 mg timololia.

Apuaineet: Bentsalkoniumkloridi 0,075 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos

Kirkas, väritön tai lähes väritön, hieman viskoosi liuos, jonka pH-arvo on 5,5–5,8 ja osmolaarisuus 242–323 mOsm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohonneen silmänpaineen alentaminen potilailla, joilla on avokulmaglaukooma tai pseudoekfoliativinen glaukooma, kun paikallinen beetasalpaajahoito yksin ei ole riittävä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos on yksi tippa Cosoptia hoidettavaan silmään (sidekalvopussiin) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Jos hoidossa käytetään muuta silmään annettavaa lääkettä, Cosoptin ja tämän toisen lääkkeen annostusvälin tulee olla vähintään 10 minuuttia.

Potilasta tulee neuvoa pesemään kätensä ennen käyttöä ja välttämään silmän ja sen ympäristön koskettamista silmätipapullon kärjellä.

Potilaalle tulee myös kertoa, että epäasianmukaisesti käsitelyihin silmätipapulloihin voi joutua silmätulehduksia aiheuttavia bakteereita. Kontaminoituneiden silmätippojen käyttö voi johtaa silmän vakavaan vaurioitumiseen ja edelleen näön menetykseen.

Potilaalle tulee antaa ohjeet siitä, miten pulloja käytetään oikein.

Antotapa

1. Pese kädet.
2. Avaa pullo. Varo erityisesti koskettamasta silmää, sitä ympäröivää ihoa tai sormiasi tiputuskärjellä.

3. Taivuta päätäsi taaksepäin ja pidä pulloa ylösalaisin silmän yläpuolella.
4. Vedä alaluomea alaspäin ja suuntaa katse ylöspäin. Pidä pullon litteistä kyljistä kiinni ja purista pulloa kevyesti, niin että alaluomen ja silmän väliin jäävään tilaan putoaa yksi tippa.
5. Paina sormella silmän sisäkulmaa nenän vieressä, tai pidä silmät kiinni kahden minuutin ajan. Tämä auttaa estämään lääkkeen pääsyn muualle elimistöön.
6. Toista vaiheet 3–5 toisen silmän osalta, jos lääkäri on näin ohjeistanut.
7. Laita korkki takaisin paikoilleen ja kierrä pullo tiukasti kiinni.

[Vain OCUMETER PLUS -pullot]

1. Kun avaat pullon ensimmäisen kerran, varmista, että pullon etupuolella oleva repäisynauha on ehjä. Avaamattomassa pullossa korkin ja pullon välissä on rako.
2. Pese ensin kädet ja irrota sitten repäisynauha.
3. Avatessasi pullon kierrä korkki auki korkin päällä olevien nuolten suuntaisesti. Älä vedä korkkia suoraan ylöspäin ja irti pullosta. Jos korkki vedetään suoraan irti, tiputusosa ei toimi moitteettomasti.
4. Taivuta päätäsi taaksepäin. Vedä alaluomea hiukan alaspäin siten, että silmäluomen ja silmän väliin muodostuu "tasku".
5. Käännä pullo ylösalaisin. Tiputa silmään lääkärin määräyksen mukainen annos eli yksi tippa puristamalla kevyesti peukalolla tai etusormella pullon kyljessä olevasta painamisalueesta. **ÄLÄ KOSKETA PULLON KÄRJELLÄ SILMÄÄ TAI SILMÄLUOMEA.**
6. Systeemistä imeytymistä voidaan vähentää käyttämällä nasolakrimaalista okklusiota tai pitämällä silmät kiinni kahden minuutin ajan. Tämä voi vähentää systeemisiä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista vaikutusta.
7. Jos tiputtaminen on vaikeaa avattuasi pullon ensimmäisen kerran, laita korkki takaisin paikoilleen ja kierrä se kiinni (älä kierrä liikaa). Avaa sitten pullo uudelleen kiertämällä korkkia sen päällä olevien nuolten suuntaisesti.
8. Jos lääkäri on määrännyt sinulle hoidon molempiin silmiin, toista vaiheet 4 ja 5.
9. Tiputtamisen jälkeen kierrä korkki kiinni pullon reunaan asti. Pullo on oikein suljettu, kun korkin vasemmassa reunassa ja pullon etiketin vasemmassa reunassa olevat nuolet ovat samassa linjassa. Älä kierrä korkkia liikaa, etteivät korkki ja pullo vahingoitu.
10. Tiputuskärki on suunniteltu tiputtamaan yksi tippa kerrallaan. Älä siis suurena tiputuskärjen reikää.
11. Kun kaikki hoitajakson tipat on käytetty, pulloon jää jäljelle jonkin verran lääkettä. Se on normaalia, koska pulloon on tarkoituksella pakattu lääkettä ylimäärin, jotta saat varmasti käyttöösi lääkärin määräämät täydet annokset. Älä yritä tyhjentää pulloa kokonaan.

Pediatriset potilaat

Valmisteen tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Cosopt on vasta-aiheinen, jos potilaalla on:

- reaktiivinen keuhkosairaus mukaan lukien astma tai anamnestinen astma, vaikea keuhkohtaumatauti
- sinusbradykardia, sairaan sinuksen oireyhtymä, sinoatriaalinen katkos, II tai III asteen eteiskammiokatkos, jota ei säädelä tahdistimella, ilmeinen sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma alle 30 ml/min) tai hyperkloreminen asidoosi
- yliherkkyys 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 silmlääkkeiden tavoin timololi imeytyy systeemisesti. Koska timololi on beeta-adrenergisten reseptorien salpaaja, samantyyppisiä kardiovaskulaarisia, pulmonaarisia ja muita haittavaikutuksia saattaa ilmetä 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, Prinzmetal'n angiina tai sydämen vajaatoiminta) ja alhainen verenpaine, beetasalpaajahoitoa on tarkkaan arvioitava ja vaihtoehtoista lääkehoitoa harkittava. Sydänsairautta sairastavia potilaita tulee seurata sairauden pahenemisen ja haittavaikutusten takia.

Koska beetasalpaajat vaikuttavat johtumisaikaan, niitä on annettava varoen potilaille, joilla on ensimmäisen asteen katkos.

Verisuoniin liittyvät häiriöt

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

Hengitykseen liittyvät häiriöt

Hengitystiereaktioita, mukaan lukien bronkospasmista johtuva kuolema, on raportoitu astmapotilailla joidenkin silmään annettavien beetasalpaajien annostuksen jälkeen.

Cosoptia pitää käyttää varoen potilailla, joilla on lievä/keskivaikea keuhkohtaumatauti (COPD) ja vain jos hoidon mahdolliset hyödyt ylittävät mahdolliset haitat.

Maksan vajaatoiminta

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

Immunologia ja yliherkkyys

Muiden paikallisesti käytettävien silmlääkkeiden tavoin tämäkin lääkevalmiste voi imeytyä systeemisesti. Dortsolamidi 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 tulee lopettaa, jos havaitaan merkkejä vakavista reaktioista tai yliherkkyydestä.

Tätä lääkevalmistetta käytettäessä on todettu silmissä paikallisia haittavaikutuksia, jotka ovat olleet samankaltaisia kuin dortsolamidihydrokloridisilmätippojen käytön yhteydessä. Jos tällaisia reaktioita ilmenee, on syytä harkita tämän lääkevalmisteen käytön lopettamista.

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

Samanaikainen lääkitys

Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen tai systeemisen beetasalpauksen tunnetut vaikutukset saattavat voimistua, jos timololia annetaan potilaalle, joka ennestään käyttää suun kautta otettavia beetasalpaajia. Tällaisen potilaan vastetta tulee tarkkailla tiiviisti. Kahden paikallisesti annosteltavan beetasalpaajan käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

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

Hoidon lopettaminen

Jos timololisilmätippojen käytön lopettaminen on tarpeen sepelvaltimotautipotilailla, se tulisi tehdä 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 aiheuttaa oireiden pahenemisen.

Sarveiskalvon sairaudet

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

Kirurgiaan liittyvä anestesia

Silmään annettavat beetasalpaajat voivat saljata systeemisten beeta-agonistien esim. adrenaliinin vaikutukset. Anestesia-ääkärille pitää kertoa, jos potilas saa timololia.

Beetasalpaajahoito 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 tämän lääkevalmisteen käytön yhteydessä ei ole havaittu happo-emästasapainon häiriöitä, virtsakivitautia on joskus raportoitu. Koska paikallisesti annettava Cosopt sisältää systeemisesti imeytyvää hiilihappoanhydraasin estäjää, saattaa virtsakivitaudin vaara 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 dekompensointiota 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 Cosopt-valmistetta määrätään näille potilasryhmille.

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

Kuten muidenkin glaukoomalääkkeiden käytön yhteydessä joillakin potilailla on pitkäaikaisessa hoidossa raportoitu esiintyneen timololimalettisilmätipoilla saatavan vasteen heikkenemistä. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli seurannassa 164 potilasta vähintään kolme vuotta, ei kuitenkaan todettu merkitsevää eroa silmänpaineen keskiarvossa verrattuna alkuvaiheen stabiiloitumisen jälkeisiin arvoihin.

Piilolinssien käyttö

Tämä lääkevalmiste sisältää säilytysaineena bentsalkoniumkloridia, joka saattaa aiheuttaa silmien ärsytystä. Piilolinssit pitää poistaa ennen tippojen laittamista ja odottaa vähintään 15 minuuttia ennen kuin ne asetetaan jälleen paikoilleen. Bentsalkoniumkloridi värjää pehmeitä piilolinsejä.

Pediatriset potilaat

Ks. kohta 5.1.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty Cosopt-silmätipoilla.

Kliinisissä tutkimuksissa tätä lääkevalmistetta on käytetty samanaikaisesti seuraavien systeemisten lääkkeiden kanssa ilman haitallisia yhteisvaikutuksia: ACE-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, katekoliamiinivarastoja tyhjentävien lääkkeiden tai beetasalpaajien, rytmihäiriölääkkeiden (kuten amiodaroni), digitalisglykosidien, parasympatomimeettien, guanetidiniin, narkoottisten kipulääkkeiden sekä monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien kanssa.

Käytettäessä timololia yhdessä CYP2D6-entsyymien estäjien (esim. kinidiini, fluoksetiini, paroksetiini) kanssa on todettu systeemisen beetasalpaajavaikutuksen voimistumista (esim. alentunutta sydämen lyöntitiheyttä, depressiota).

Vaikka Cosopt yksinään 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 lopettamista mahdollisesti seuraavaa verenpaineen kohoamista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Cosoptia 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, on vastasyntyntä tarkkaan seurattava ensipäivien aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö dortsolamidi ihmisen rintamaitoon. Dortsolamidia saaneiden imettävien rottien poikasilla todettiin painonnousun hidastumista.

Beetasalpaajat erittyvät äidinmaitoon. Silmätipossa 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 Cosoptin käyttö katsotaan tarpeelliseksi, imettämistä ei silloin suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa Cosoptilla havaitut haittavaikutukset ovat olleet samoja, joita on aikaisemmin todettu dortsolamidihydrokloridilla ja/tai timololima leaatilla.

Kliinisissä tutkimuksissa 1035 potilasta hoidettiin Cosoptilla. Noin 2,4 % kaikista potilaista keskeytti tämän lääkevalmisteen käytön paikallisten silmään kohdistuvien haittavaikutusten takia. Noin 1,2 % kaikista potilaista keskeytti hoidon allergiaan tai yliherkkyyteen viittaavien paikallisten haittavaikutusten (kuten luomitulehduksen ja sidekalvotulehduksen) takia.

Muiden paikallisesti annosteltavien silmlääkkeiden 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 Cosoptilla 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: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ja Harvinainen:

(≥ 1/10 000, < 1/1000), Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)]

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon*
Immuunijärjestelmä	Cosopt				Systemisten allergisten reaktioiden oireet, mukaan lukien angioedeema, urtikaria, kutina, ihottuma, anafylaksi	
	Timololima leaatti silmätipat, liuos				Allergisten reaktioiden oireet, mukaan lukien angioedeema, urtikaria, paikallinen ja laajalle levinnyt ihottuma, anafylaksi	Kutina
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Timololima leaatti silmätipat, liuos					Hypoglykemia
Psyykkiset häiriöt	Timololima leaatti silmätipat, liuos			Masentuneisuus*	Unettomuus*, painajaiset*, muistinmenetys	Hallusinaatiot
Hermosto	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos		Päänsärky*		Heitehuimaukset*, harhatuntemukset*	
	Timololima leaatti silmätipat, liuos		Päänsärky*	Heitehuimaukset*, pyörtymiset*	Harhatuntemukset*, myasthenia gravis -oireiden lisääntyminen, heikentynyt sukupuolivietti*, aivoverisuonitapahtuma*, aivoiskemia	
Silmät	Cosopt	Pistely ja polttelu	Sidekalvon punoitus, näön hämärtyminen, sarveiskalvon haavauma, silmien kutina, kyynelvuoto			
	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos		Luomitulehdus*, luomien ärtymiset*	Värikkäiden ja sidekalvon tulehdus*	Silmien ärsytys, mukaan lukien punoitus*, kipu*	Roskan tunne silmässä

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon*
					silmäluomirupi*, ohimenevä myopia (joka on hävinnyt, kun hoito on lopetettu), sarveiskalvon turvotus*, alhainen silmänpaine*, silmän suonikalvon irtauma (filtoivan silmäleikkauksen jälkeen)*	
	Timololimaleartti silmätipat, liuos		Silmä-ärsytyksen oireet, mukaan lukien luomitulehdus*, sarveiskalvotulehdus*, sarveiskalvon tuntoherkkyyden aleneminen ja kuivat silmät*	Näköhäiriöt, mukaan lukien valontaittokyvyn 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	Timololimaleartti silmätipat, liuos				Tinnitus*	
Sydän	Timololimaleartti silmätipat, liuos			Bradykardia*	Rintakipu*, sydämentykytys*, turvotus*, rytmihäiriöt*, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta*, sydämenpysähdys*, johtoratakatkos	Eteis-kammiokatkos, sydämen vajaatoiminta
	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos					Sydämentykytys
Verisuonisto	Timololimaleartti silmätipat, liuos				Hypotensio*, katkokävely, Raynaud'n oireyhtymä*, kylmät kädet ja jalat*	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Cosopt		Sinuiitti		Hengästyneisyys, hengityksen vajaatoiminta, riniitti,	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon**
					harvinaisena bronkospasmi	
	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos				Nenäverenvuoto*	Hengenahdistus
	Timololimalearatti silmätipat, liuos			Hengenahdistus*	Bronkospasmi (pääasiassa potilailla, joilla on ennestään jokin bronkospastinen sairaus)*, hengityksen vajaatoiminta, yskä*	
Ruoansulatuselämä	Cosopt	Makuhäiriö				
	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos		Pahoinvointi*		Nielun ärsytys, suun kuivuminen*	
	Timololimalearatti silmätipat, liuos			Pahoinvointi*, ruoansulatushäiriö*	Ripuli, suun kuivuminen*	Makuhäiriö, vatskipu, oksentaminen
Iho ja ihonalainen kudos	Cosopt				Kosketusihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos				Ihottuma*	
	Timololimalearatti silmätipat, liuos				Hiustenlähtö*, psoriaasin kaltainen ihottuma tai psoriaasin pahaneminen*	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Timololimalearatti silmätipat, liuos				Systeeminen lupus erythematosus	Lihassärky
Munuaiset ja virtsatiet	Cosopt			Virtsakivitauti		
Sukupuolielimet ja rinnat	Timololimalearatti silmätipat, liuos				Peyronien tauti*, heikentynyt sukupuoli	Sukupuolinen toimintahäiriö

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos		Voimattomuus /uupumus*			
	Timololimaleaatti silmätipat, liuos			Voimattomuus/uupumus*		

* Näitä haittavaikutuksia on havaittu Cosoptilla myös lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön.

** Näitä haittavaikutuksia on lisäksi havaittu silmään annosteltavilla beetasalpaajilla ja niitä saattaa mahdollisesti esiintyä myös Cosoptilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

4.9 Yliannostus

Tahattomasta tai tahallista Cosoptin yliannostuksesta ihmisillä ei ole tietoja.

Oireet

Tahattomia timololimaleaattisilmätippojen yliannostustapauksia on todettu. Yliannostuksen systeemiset vaikutukset ovat olleet systeemisten beetasalpaajien vaikutusten kaltaisia kuten heitehuimaus, päänsärky, hengästyminen, bradykardia, bronkospasmi ja sydänpysähdys. Dorsolamidin mahdollisen yliannostuksen yleisimmät löydökset ja oireet ovat elektrolyyttitasapainon häiriöt, asidoosin kehittyminen ja mahdollisesti keskushermostovaikutukset.

Dorsolamidihydrokloridin tahattomasta tai tahallisesta yliannostuksesta ihmisillä on saatavilla vain vähän tietoa. Suun kautta otettuna on raportoitu uneliaisuutta. Paikallisesti käytettynä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia: pahoinvointi, heitehuimaus, päänsärky, väsymys, epänormaalit unet ja dysfagia.

Hoito

Yliannostuksen hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Seerumin elektrolyyttiarvoja (erityisesti kaliumpitoisuutta) ja veren pH-arvoa tulee seurata. 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

Cosopt sisältää 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. Timololimaleaatti 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 tämä lääkevalmiste alentaa 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 häirtävaikutuksia, joita ovat hämäräsokeus, akkommodaatiospasmi ja pupillien supistuminen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliiniset vaikutukset

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

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-vuotiasta potilasta, joiden silmänpaine ei ollut hallinnassa dortsolamidi- tai timololimoterapialla, sai Cosoptia 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 Cosopt oli yleensä hyvin siedetty.

5.2 Farmakokineetiikka

Dortsolamidihydrokloridi

Koska dortsolamidihydrokloridi annetaan paikallisesti, se saa aikaan vaikutuksen silmässä huomattavasti pienemmällä annoksilla ja vähäisemmällä systeemillä 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 dortsolamia annetaan paikallisesti, sitä joutuu myös systeemiseen verenkiertoon. Paikallisesti annettun 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), se kertyy punasoluihin pitkäaikaisessa hoidossa. Vapaan dortsolamidin pitoisuus plasmassa pysyy kuitenkin erittäin alhaisena. Dortsolamidilla on yksi ainoa, N-desetyloitu metaboliitti, joka ei inhiboi CA-II-entsyymiä yhtä tehokkaasti kuin dortsolamidi, mutta inhiboi lisäksi toista, vähemmän aktiivista isoentsyymiä (CA-I). Myös tämä dortsolamidin metaboliitti kertyy punasoluihin, joissa se on pääasiassa CA-I-entsyymiin sitoutuneena. Dortsolamidi sitoutuu kohtalaisesti plasman proteiineihin (n. 33 %). Dortsolamidi erittyy pääasiassa muuttumattomana virtsaan; myös sen metaboliitti erittyy virtsaan. Kun lääkkeen käyttö lopetetaan, dortsolamidi poistuu punasoluista epälineaarisesti siten, että alkuvaiheen nopeata vaikuttavan aineen pitoisuuden laskua seuraa hitaampi eliminaatiovaihe, puoliintumisajan ollessa noin neljä kuukautta.

Maksimaalista systeemistä altistusta dortsolamidille pitkäaikaisen paikallisen käytön jälkeen on tutkittu antamalla dortsolamia peroraalisesti. Tällöin vakaa tila saavutettiin 13 viikossa. Vakaassa tilassa plasmassa ei ollut juuri lainkaan vapaata lääkeainetta tai sen metaboliittia. Dortsolamidin hiilihappoanhydraasia estävä vaikutus punasoluissa oli vähäisempi kuin mitä oletetaan tarvittavan farmakologisten vaikutuksien aikaansaamiseksi munuaisten toiminnassa tai hengityksessä. Samanlaiset farmakokineettiset tulokset saatiin pitkäaikaistutkimuksessa, jossa dortsolamidihydrokloridia 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 inhibiatioasteesta eikä mitään kliinisesti merkitseviä systeemisiä haittavaikutuksia.

Timololimaleaatti

Kuuden koehenkilön plasman lääkeainepitoisuutta selvitettiin tutkimuksessa, jossa systeeminen altistus timololille määritettiin, kun 0,5-prosenttisia timololimaleaattisilmätippoja 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 on hyvin tunnettu.

Dortsolamidi

Kun kaniineille annettiin dortsolamia annoksina, jotka olivat toksisia kantavalle emolle ja jotka aiheuttivat metabolisten asidoosia, havaittiin selkärangan epämuodostumia.

Timololi

Eläinkokeet eivät ole osoittaneet teratogeenisiä vaikutuksia.

Eläimillä, joille annettiin paikallisesti dortsolamidihydrokloridi- ja timololimaleaattisilmätippoja tai joille annettiin samanaikaisesti dortsolamidihydrokloridia ja timololimaleaattia, ei myöskään havaittu haittavaikutuksia silmässä. Kummallakaan vaikuttavalla aineella tehdyissä *in vitro* - ja *in vivo* -tutkimuksissa ei havaittu mutageenisia vaikutuksia. Näin ollen voidaan olettaa, ettei Cosoptin terapeuttisista annoksista ole merkittävää vaaraa ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsalkoniumkloridi
Hydroksietyyliselluloosa
Mannitoli (E 421)
Natriumsitraatti (E 331)
Natriumhydroksidi (E 524) pH:n säätämiseen
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Cosopt-silmätipat on käytettävä 28 vuorokauden kuluessa pullon avaamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Cosopt-pullo sisältää 5 ml liuosta. Markkinoilla voi olla kaksi vaihtoehtoista pulloa.

Valkoinen, läpikuultava polyeteenipullo (LDPE), läpinäkyvä tiputuskärki ja valkoinen korkki tai

Läpikuultava polyeteenipullo (HDPE), jossa on suljettu tiputuskärki ja joustava uurrettu alue kyljessä, josta painamalla tippoja annostellaan, sekä kaksiosainen korkki. Kun pullo avataan ensimmäisen kerran, kaksiosainen korkkimekanismi lävistää suljetun tiputuskärjen ja korkin osat lukkiutuvat toisiinsa, jolloin käyttöön otettuun pulloon muodostuu yksiosainen korkki. Avaamattoman pullon etiketissä on repäisynauha.

Cosopt on saatavana seuraavina pakkauksina:

1 x 5 ml (yksi 5 ml:n pullo)
3 x 5 ml (kolme 5 ml:n pulloa)
6 x 5 ml (kuusi 5 ml:n pulloa)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Santen Oy, Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finland

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13633

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31. elokuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6. maaliskuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.11.2019