

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

COSOPT sine 20 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 22,26 mg dortsolamidihydrokloridia, mikä vastaa 20 mg:aa dortsolamidia, ja 6,83 mg timololimalaattia, mikä vastaa 5 mg:aa timololia.

Yksi tippa (noin 0,03 ml) sisältää noin 0,6 mg dortsolamidia ja 0,15 mg timololia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos

Kirkas, väritön tai lähes väritön, hieman viskoosi liuos, jossa ei ole käytännössä lainkaan näkyviä hiukkasia ja jonka pH-arvo on 5,5–5,9 ja osmolaalisuus 240–325 mOsmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tarkoitettu kohonneen silmänpaineen alentamiseen potilailla, joilla on avokulmaglaukooma tai pseudoeksfoliattiivinen glaukooma, kun paikallinen beetasalpaajahoito yksin ei ole riittävä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Jos hoidossa käytetään muuta silmään annettavaa lääkettä, COSOPT sine -valmisteen ja tämän toisen lääkkeen annostusvälin tulee olla vähintään 10 minuuttia.

Tämä lääkevalmiste on steriili liuos, joka ei sisällä säilöntäainetta.

Potilasta tulee neuvoa pesemään kätensä ennen käyttöä ja välttämään silmän ja sen ympäristön koskettamista pakkauksella, sillä siitä voi aiheutua vaurio silmään (ks. käyttöohje).

Potilaalle tulee myös kertoa, että huolimattomasti käsiteltäessä silmätippoihin voi joutua silmätulehduksia aiheuttavia bakteereita. Kontaminoituneiden silmätippojen käyttö voi johtaa silmän vakavaan vaurioitumiseen ja edelleen näön menetykseen.

Systeemistä imeytymistä voidaan vähentää käyttämällä nasolakrimaalista okklusiota tai pitämällä silmät kiinni kahden minuutin ajan. Tämä voi vähentää systeemisiä haittavaikutuksia ja lisätä paikallista vaikutusta.

Pediatriset potilaat

Valmisteen tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

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

Saatavissa olevat tiedot turvallisuudesta vähintään 2- ja alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa on kuvattu kohdassa 5.1.

Antotapa

Potilaille täytyy kertoa moniannospakkauksen oikeasta käsittelystä. Katso käyttöohjeet kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

COSOPT sine 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 säädellä tahdistimella, ilmeinen sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 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 angina 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 (so. 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.

COSOPT sine -valmistetta 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 myös dortsolamidi 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 yliherkkydestä.

Tätä lääkevalmistetta käytettäessä on todettu silmissä paikallisia haittavaikutuksia, jotka ovat olleet samankaltaisia kuin dortsolamidihydrokloridisilmätippojen käytön yhteydessä. Jos tällaisia reaktioita ilmenee, on syytä harkita COSOPT sine -valmisteen 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 beetasalpaajan 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 beetasalpaajan 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 salvata systeemisten beeta-agonistien esim. adrenaliinin vaikutukset. Anestesia-alueella 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 COSOPTin (säilöntäainetta sisältävän) käytön yhteydessä ei ole havaittu happo-emästasapainon häiriöitä, virtsakivitautia on joskus raportoitu. Koska paikallisesti annettava COSOPT sine sisältää

systemisesti 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 sulkukulmaglaukoomaa 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. Varovaisuutta on noudatettava, jos COSOPT sine -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 timololimaleaattisilmätyypeillä saatavan vasteen heikkenemistä. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli seurannassa 164 potilasta vähintään kolme vuotta, ei kuitenkaan todettu merkitsevää eroa silmänpaineen keskiarvossa verrattuna alkuvaiheen stabiloitumisen jälkeisiin arvoihin.

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

Piilolinssien käyttö

Tätä lääkevalmistetta ei ole tutkittu piilolinsejä käyttävien potilaiden hoidossa.

Pediatriset potilaat

Ks. kohta 5.1.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty COSOPT sine -silmätyypeillä.

Kliinisissä tutkimuksissa tätä lääkevalmistetta kerta-annospakkauksiin pakattuna on käytetty samanaikaisesti seuraavien 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, guanetidiinin, 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 (säilöntäainetta sisältävä) 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

COSOPT sine -valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

Dorsolamidi

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

Timoli

Ei ole olemassa riittävää tietoa timololin käytöstä raskaana oleville naisille. Timolia 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 dorsolamidi ihmisen rintamaitoon. Dorsolamidia saaneiden imettävien rottien poikasilla todettiin painonnousun hidastumista.

Beetasalpaajat erittyvät äidinmaitoon. Silmätipoissa ei kuitenkaan terapeuttisilla annoksilla ole timolia niin paljon, että olisi todennäköistä, että pitoisuus äidinmaidossa riittäisi aiheuttamaan beetasalpauksen oireita vastasyntyneessä. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2). Jos COSOPT sine -valmisteen 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 koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisessä tutkimuksessa kerta-annospakkauksiin pakatulla (säilöntäaineettomalla) COSOPTilla havaitut haittavaikutukset ovat olleet samoja, joita on aikaisemmin todettu pulloon pakatulla (säilöntäainetta sisältävällä) COSOPTilla, dorsolamidihydrokloridilla ja/tai timololimaleaattilla.

Kliinisissä tutkimuksissa 1035 potilasta sai COSOPTia (säilöntäainetta sisältävää). Noin 2,4 % kaikista potilaista keskeytti COSOPT-hoidon paikallisten silmään kohdistuvien haittavaikutusten takia. Noin 1,2 % kaikista potilaista keskeytti hoidon allergiaan tai yliherkkyyteen viittaavien paikallisten haittavaikutusten (kuten luomituulehduksen ja sidekalvotuulehduksen) takia.

Kaksoissokkoutetussa, vertailevassa tutkimuksessa, jossa annettiin COSOPTia toistuvina annoksina, kerta-annospakkauksiin pakatun (säilöntäaineettoman) COSOPTin ja pulloon pakatun (säilöntäainetta sisältävän) COSOPTin 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 COSOPTilla (säilöntäaineettomalla) tai jommallakumma lla 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: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)], Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)]

Einjärjestelmä (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon*
Immuunijärjestelmä	COSOPT (säilöntäaineeton)				Systeemisten 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
Psykkiset häiriöt	Timololima leaatti silmätipat, liuos			Masentuneisuus*	Unettomuus*, painajaiset*, muistinmenetykset	Hallusinaatiot
Hermosto	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos		Päänsärky*		Heitehuimaus*, harhatuntemukset*	
	Timololima leaatti silmätipat, liuos		Päänsärky*	Heitehuimaus*, pyörtäminen*	Harhatuntemukset*, myasthenia gravis -oireiden lisääntyminen, heikentynyt sukupuoli- *, aivoverisuoni-	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon* *
					tapahtuma*, aivoiskemia	
Silmät	COSOPT (säilöntäaineet on)	Pistely ja polttelu	Sidekalvon punoitus, näön hämärtyminen, sarveiskalvon haavauma, silmien kutina, kyynelvuoto			
	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos		Luomitulehdus*, luomien ärtyminen*	Värikalvon ja sädekehän tulehdus*	Silmien ärsytys, mukaan lukien punoitus*, kipu*, silmäluomirupii*, ohimenevä myopia (joka on hävinnyt, kun hoito on lopetettu), sarveiskalvon turvotus*, alhainen silmänpaine*, silmän suonikalvon irtauma (filtoivan silmäleikkauksen jälkeen)*	Roskan tunne silmässä
	Timololima leaatti silmätipat, liuos		Silmä-ärsytyksen oireet, mukaan lukien luomitulehdus*, sarveiskalvotulehdus*, sarveiskalvon tuntoherkkyyden aleneminen ja kuivat silmät*	Näköhäiriöt, mukaan lukien valontaittovyön muutokset (joissakin tapauksissa mioottien käytön lopettamisen seurauksena)*	Riippuluomi, kahtena näkeminen, suonikalvon irtauma filtoivan silmäleikkauksen jälkeen* (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet)	Kutina, kyynelvuoto, silmän punoitus, näön hämärtyminen, sarveiskalvon haavauma
Kuulo ja tasapainoelin	Timololima leaatti silmätipat, liuos				Tinnitus*	
Sydän	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos					Sydämentykytys
	Timololima leaatti silmätipat, liuos			Bradykardia*	Rintakipu*, sydämentykytys*, turvotus*, rytmihäiriöt*, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta*	Eteis-kammiokatkos, sydämen vajaatoiminta

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon*
					sydämenpysäh dys*, johtoratakatkos	
Verisuonisto	Timololima leaatti silmätipat, liuos				Hypotensio*, katkokävely, Raynaud'n oireyhtymä*, kylmät kädet ja jalat*	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	COSOPT (säilöntäaineeton)		Sinuiitti		Hengästyneisyys, hengityksen vajaatoiminta, riniitti, harvinaisena bronkospasmi	
	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos				Nenäveren vuoto*	Hengenahdistus
	Timololima leaatti silmätipat, liuos			Hengenahdistus*	Bronkospasmi (pääasiassa potilailla, joilla on ennestään jokin bronkospastin en sairaus)*, hengityksen vajaatoiminta, yskä*	
Ruoansulatuselimestö	COSOPT (säilöntäaineeton)	Makuhäiriö				
	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos		Pahoinvointi*		Nielun ärsytys, suun kuivuminen*	
	Timololima leaatti silmätipat, liuos			Pahoinvointi*, ruoansulatushäiriö*	Ripuli, suun kuivuminen*	Makuhäiriö, vatsakipu, oksentaminen
Iho ja ihonalainen kudokset	COSOPT (säilöntäaineeton)				Kosketushottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos				Ihottuma*	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon*
	Timololima leaatti silmätipat, liuos				Hiustenlähtö*, psoriaasin kaltainen ihottuma tai psoriaasin paheneminen*	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Timololima leaatti silmätipat, liuos				Systeeminen lupus erythematosus	Lihassärky
Munuaiset ja virtsatie	COSOPT (säilöntäaineeton)			Virtsakivitauti		
Sukupuolielimet ja rinnat	Timololima leaatti silmätipat, liuos				Peyronien tauti*, heikentynyt sukupuolienvietti	Sukupuolinen toimintahäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Dortsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos		Voimattomuus /uupumus*			
	Timololima leaatti silmätipat, liuos			Voimattomuus /uupumus*		

* Näitä haittavaikutuksia on havaittu COSOPTilla (säilöntäainetta sisältävällä) myös lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön.

** Näitä haittavaikutuksia on lisäksi havaittu silmään annosteltavilla beetasalpaajilla ja niitä saattaa mahdollisesti esiintyä myös COSOPTilla (säilöntäaineettomalla).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

4.9 Yliannostus

Kerta-annospakkauksiin pakatun (säilöntäaineettoman) COSOPTin tai pulloon pakatun (säilöntäainetta sisältävän) COSOPTin tahattomasta tai tahallisesta yliannostuksesta ihmisille ei ole tietoja.

Oireet

Tahattomia timololima leaattisilmätippojen 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 elektrolyytitasapainon häiriöt, asidoosin kehittyminen ja mahdollisesti keskushermostovaikutukset.

Tahattomasta tai tahallista dorsolamidihydrokloridin yliannostuksesta ihmisille on saatavilla vain vähän tietoa. Suun kautta otettuna on raportoitu uneliaisuutta. Paikallisesti käytettynä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia: pahoinvointi, heitehuimaus, päänsärky, väsymys, epänormaalit unet ja nielemishäiriöt.

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 sine sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, dorsolamidihydrokloridia ja timololimalaattia. Molemmat vaikuttavat aineet laskevat kohonnutta silmänpainetta vähentämällä kammionesteen erittymistä, mutta niiden vaikutusmekanismit ovat erilaiset.

Dorsolamidihydrokloridi 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. Timololimalaatin silmänpainetta alentavan vaikutuksen tarkkaa mekanismia ei ole toistaiseksi selvitetty, vaikka eräs fluoreskiinitutkimus ja tonografiatutkimukset osoittavat, että timololimalaatin 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 COSOPT sine 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 haittavaikutuksia, joita ovat hämäräsokeus, akkommodaatiospasmi ja pupillien supistuminen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliiniset vaikutukset

Jopa 15 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa verrattiin kaksi kertaa vuorokaudessa (aamulla ja nukkumaan mentäessä) annetun COSOPTin (säilöntäainetta sisältävän) silmänpainetta alentavaa vaikutusta yksin tai yhdessä annettuihin 0,5-prosenttiseen timololiin ja 2-prosenttiseen dorsolamidiin 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 COSOPTin (säilöntäainetta sisältävän) silmänpainetta alentava vaikutus oli suurempi kuin kolmesti vuorokaudessa annetun 2-prosenttisen dorsolamidin tai kahdesti vuorokaudessa annetun 0,5-prosenttisen timololin. Kaksi kertaa

vuorokaudessa annetun COSOPTin (säilöntäainetta sisältävän) silmänpainetta alentava vaikutus oli vastaava kuin yhdistelmähoidon, jossa dortsolamidia annettiin kaksi kertaa vuorokaudessa ja timololia kaksi kertaa vuorokaudessa. Kaksi kertaa vuorokaudessa annetun COSOPTin (säilöntäainetta sisältävän) 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 kerta-annospakkauksiin pakatun (säilöntäaineettoman) COSOPTin silmänpainetta alentava vaikutus oli vastaava kuin pulloon pakatun (säilöntäainetta sisältävän) COSOPTin. 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-vuotiasta potilasta, joiden silmänpaine ei ollut hallinnassa dortsolamidi- tai timololimonomoterapialla, sai COSOPTia (säilöntäainetta sisältävää) 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 (säilöntäainetta sisältävä) oli yleensä hyvin siedetty.

5.2 Farmakokinetiikka

Dortsolamidihydrokloridi

Koska dortsolamidihydrokloridi annetaan paikallisesti, se saa aikaan vaikutuksen silmässä huomattavasti pienemmillä annoksilla ja vähäisemmällä systeemisellä altistuksella kuin peroraaliset hiilihappoanhydraasin estäjät. Tämän vuoksi kliinisissä tutkimuksissa silmänpaine aleni ilman sellaisia happo-emästäsapainon 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. Dortsolamidilla on yksi ainoa, N-desetyloitunut 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 dortsolamidia 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 inhibiatioasteessa 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 on hyvin tunnettu.

Dorsolamidi

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

Timololi

Eläinkokeet eivät ole osoittaneet 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 COSOPT sine -valmisteen terapeuttisista annoksista ole merkittävää vaaraa ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydroksietyyliselluloosa
Mannitoli
Natriumsitraatti
Natriumhydroksidi pH:n säätämiseen
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta
Pakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeen: 2 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

10 ml liuosta valkoisessa LDPE-pullossa, jossa on valkoinen Novelia -tiputin (HDPE) ja sininen silikoninen venttiili sekä valkoinen peukaloinnin paljastava HDPE-kierrekorkki.

Pakkauskoot:

1, 2 tai 3 pulloa (10 ml) pahvikotelossa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käyttöohjeet

Ennen silmätippojen tiputtamista:

- Pese kädet, ennen kuin avaat pullon.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos pullon kaulassa oleva peukaloinnin paljastava sinetti on rikki ennen ensimmäistä käyttökertaa.
- Kun käytät pulloa ensimmäisen kerran, harjoittele pullon käyttöä ennen kuin tiputat tippoja silmiin. Purista pulloa hitaasti ja tiputa siitä pisara muualle kuin silmiin.
- Kun olet varma, että pystyt tiputtamaan tipan kerrallaan, ota silmätippojen tiputusta varten mukava asento (voit istua, maata selälläsi tai seistä peilin edessä).
- Aina kun avaat uuden pullon, tiputa ensin yksi tippa muualle kuin silmiin.

Silmätippojen tiputtaminen:

1. Pidä pullosta kiinni aivan korkin alapuolelta ja avaa pullo kääntämällä korkkia. Älä kosketa tiputtimella mihinkään, jotta liuokseen ei pääse epäpuhtauksia.



2. Taivuta päätäsi taaksepäin ja pidä pulloa silmän yläpuolella.
3. Vedä alaluomea alaspäin ja katso ylöspäin. Purista varovasti pullon keskikohtaa ja anna yhden tipan pudota silmään. Huomaa, että puristamisen jälkeen voi mennä muutama sekunti, ennen kuin tippa putoaa. Älä purista pulloa liian voimakkaasti.



4. Sulje silmä ja paina silmän sisänurkkaa sormella noin kahden minuutin ajan. Tämä auttaa

estämään lääkettä pääsemästä muualle elimistöön.



5. Jos lääkäri on määrännyt käyttämään tippoja molempiin silmiin, toista toiselle silmälle kohdat 2–4. Joskus hoitoa tarvitaan vain toiseen silmään. Lääkäri kertoo, koskeeko tämä sinua ja kumpaan silmään tiputetaan.
6. Jokaisen käyttökerran jälkeen, ennen kuin laitat korkin takaisin paikalleen, ravista pulloa kerran alaspäin tiputtimeen koskematta poistaaksesi tiputtimeen mahdollisesti jääneen liuksen. Tämä on tarpeen, jotta seuraavien tippojen tiputtaminen onnistuisi.



7. Pyyhi ylimääräinen liuos silmänympärysiholta.
8. Kun lääkkeen kestoaika 2 kuukauden kuluttua päättyy, pulloon jää jonkin verran COSOPT sine -silmatippaliuosta. Älä yritä käyttää pulloon jäänyttä lääkettä hoitajakson jälkeen. Älä käytä silmatippoja pidempään kuin 2 kuukautta pullon ensimmäisen avaamisen jälkeen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Santen Oy, Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35108

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05. heinäkuuta 2018

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.11.2019