

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cosopt 20 mg/ml + 5 mg/ml silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus

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.

Yksi tippa (noin 0,03–0,05 ml) sisältää keskimäärin 0,8 mg dortsolamidia ja 0,2 mg timololia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos, kerta-annospakkaus

Kirkas, väritön tai lähes väritön, hieman viskoosi liuos, jonka pH-arvo on 5,5–5,8 ja osmolaalisuus 242–323 mOsmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cosopt on tarkoitettu kohonneen silmänpaineen alentamiseen potilailla, joilla on avokulmaglaukooma tai pseudoeksfoliatiivinen 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.

Tämä lääkevalmiste on steriili liuos, joka ei sisällä säilöntäainetta. Yhden kerta-annospakkauksen sisältämä liuos on käytettävä hoidettavaan silmään/silmiin heti avaamisen jälkeen. Mahdollinen jäljelle jäänyt liuos on hävitettävä, koska valmiste ei säily steriilinä avatussa pakkauksessa.

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.

Käyttöohjeet

Potilaille täytyy kertoa kerta-annospakkauksen oikeasta käsittelystä. Katso kohdasta 6.6 kuvat ja käyttöohjeet.

Pediatriset potilaat

Valmisteen tehoa pediatrien 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.

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, sinoatriaalin katkos, II tai III asteen eteiskammiokatkos, jota ei säädelä tahdistimella, ilmeinen sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) tai hyperkloreeminen 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 silmälääkkeiden 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, Prinzmetalin angiina tai sydämen vajaatoiminta) ja alhainen verenpaine, beetasalpaajahoidoita on tarkkaan arvioitava ja vaihtoehtoista lääkkeitä 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 bronkospasmiin 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 myös tämä lääkevalmiste voi imeytyä systeemisesti. Dorsolamidi sisältää sulfonamidiryhmän, joka on myös sulfonamideilla. Näin ollen paikallisessa käytössä voi esiintyä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin sulfonamidien systeemisen käytön yhteydessä, mukaan lukien vaikeat reaktiot kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Valmisteen käyttö tulee lopettaa, jos havaitaan merkkejä vakavista reaktioista tai yliherkkyydestä.

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

Beetasalpaajahoitoa saavat potilaat, joilla on esiintynyt atopiaa tai vakavia anafylaktisia reaktioita eri allergeeneille, voivat reagoida voimakkaammin saman allergeenin toistuvalla altistukselle 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).

Dorsolamidin 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 salvata 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 Cosoptin (säilöntäainetta sisältävän) 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 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 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 timololimaleaattisilmätipoilla 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.

Piilolinssien käyttö

Tätä lääkevalmistetta ei ole tutkittu piilolinssijä käyttävien potilaiden hoidossa.

Pediatriset potilaat

Ks. kohta 5.1.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty kerta-annospakkauksiin pakatuilla Cosopt-silmätipoilla.

Kliinisissä tutkimuksissa tätä lääkevalmistetta 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), digitaalisglykosidien, 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 mydriasia.

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.

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).

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.

Epidemiologissa 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. Silmätipoisissa 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 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 timololima leaatilla.

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 luomitulehduksen ja sidekalvotulehduksen) 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 silmlääkkeiden tavoin timololi imeytyy systeemisesti. Samantyyppisiä epätoivottuja vaikutuksia saattaa ilmetä kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä. Systeemisiä hättävaiikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmään annosteltaessa, kuin systeemisesti annosteltaessa.

Seuraavia hättävaiikutuksia on raportoitu Cosoptilla (säilöntäaineettomalla) 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: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)], Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)]

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon*
Immuunijärjestelmä	Cosopt				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
Psyykkiset häiriöt	Timololima leaatti silmätipat, liuos			Masentuneisuus*	Unettomuus*, painajaiset*, muistinmenetykset	Hallusinaatiot
Hermosto	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos		Päänsärky*		Heitehuimaus*, harhatuntemukset*	
	Timololima leaatti silmätipat, liuos		Päänsärky*	Heitehuimaus*, pyörtyminen*	Harhatuntemukset*, myasthenia	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon* *
					gravis - oireiden lisääntyminen, heikentynyt sukupuolivietti *, aivoverisuoni- tapahtuma*, aivoiskemia	
Silmät	Cosopt	Pistely ja polttelu	Sidekalvon punoitus, näön hämartyminen , sarveiskalvon haavauma, silmien kutina, kyynelvuoto			
	Dorsolamidih ydrokloridi silmätipat, liuos		Luomitulehdu s*, luomien ärtyminen*	Värikalvon ja sädekehän tulehdus*	Silmien ärsytys, mukaan lukien punoitus*, kipu*, silmäluomirup i*, ohimenevä myopia (joka on hävinnyt, kun hoito on lopetettu), sarveiskalvon turvotus*, alhainen silmänpaine*, silmän suonikalvon irtauma (filtoivan silmäleikkauks en jälkeen)*	Roskan tunne silmässä
	Timololima lea atti silmätipat, liuos		Silmä- ärsytyksen oireet, mukaan lukien luomitulehdus *, sarveiskalvotu lehdus*, sarveiskalvon tuntoherkkyyd en aleneminen ja kuivat silmät*	Näköhäiriöt, mukaan lukien valontaittokyv yn muutokset (joissakin tapauksissa mioottien käytön lopettamisen seurauksena)*	Riippuluomi, kahtena näkeminen, suonikalvon irtauma filtoivan silmäleikkauks en jälkeen* (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet)	Kutina, kyynelvuoto, silmän punoitus, näön hämartyminen , sarveiskalvon haavauma
Kuulo ja tasapainoelin	Timololima lea atti silmätipat, liuos				Tinnitus*	
Sydän	Timololima lea atti silmätipat, liuos			Bradykardia*	Rintakipu*, sydämentykyt ys*, turvotus*,	Eteis- kammiokatkos , sydämen

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon* *
					rytmihäiriöt*, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta* , sydämenpysäh dys*, johtoratakatko s	vajaatoiminta
	Dorsolamidih ydrokloridi silmätipat, liuos					Sydämentykyt ys
Verisuonisto	Timololima lea atti silmätipat, liuos				Hypotensio*, katkokävely, Raynaud'n oireyhtymä*, kylmät kädet ja jalat*	
Hengityselimet, rintakehä ja välikärsinä	Cosopt		Sinuiitti		Hengästyneisy ys, hengityksen vajaatoiminta, riniitti, harvinaisena bronkospasmi	
	Dorsolamidih ydrokloridi silmätipat, liuos				Nenäverenvuo to*	Hengenahdistu s
	Timololima lea atti silmätipat, liuos			Hengenahdistu s*	Bronkospasmi (pääasiassa potilailla, joilla on ennestään jokin bronkospastin en sairaus)*, hengityksen vajaatoiminta, yskä*	
Ruoansulatusel imistö	Cosopt	Makuhäiriö				
	Dorsolamidih ydrokloridi silmätipat, liuos		Pahoinvointi*		Nielun ärsytys, suun kuivuminen*	
	Timololima lea atti silmätipat, liuos			Pahoinvointi*, ruoansulatus- häiriö*	Ripuli, suun kuivuminen*	Makuhäiriö, vatsakipu, oksentaminen
Iho ja ihonalainen kudos	Cosopt				Kosketusihott uma, Stevens- Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaaline	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon* *
					n nekrolyysi Ihottuma*	
	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos					
	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			Virtsakivitauti		
Sukupuolielimet ja rinnat	Timololima leaatti silmätipat, liuos				Peyronien tauti*, heikentynyt sukupuoli- vietti	Sukupuolinen toimintahäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Dorsolamidihydrokloridi 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. 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

Kerta-annospakkauksiin pakatun (säilöntäaineettoman) Cosoptin tai pulloon pakatun (säilöntäainetta sisältävän) Cosoptin tahattomasta tai tahallisesta yliannostuksesta ihmisille 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.

Tahattomasta tai tahallisesta 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 sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, dorsolamidihydrokloridia ja timololimaleaattia. 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 bikarbonaati-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 Cosopt 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 timololihoidolla 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 dortsolamidin 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 timololimoterapialla, 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 Farmakokineetiikka

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-emästasapainon häiriöitä ja elektrolyyttiarvojen muutoksia, jotka ovat tyypillisiä peroraalisille hiilihappoanhydraasin estäjille.

Kun dortsolamidia annetaan paikallisesti, sitä joutuu myös systeemiseen verenkiertoon. Paikallisesti annetun dortsolamidin mahdollista systeemistä hiilihappoanhydraasia estävää vaikutusta on tutkittu mittaamalla vaikuttavan aineen ja sen metaboliitin pitoisuutta punasoluissa ja plasmassa sekä mittaamalla hiilihappoanhydraasia estävää vaikutusta punasoluissa. Koska dortsolamidi sitoutuu selektiivisesti hiilihappoanhydraasi-II -entsyymiin (CA-II), sitä kertyy punasoluihin pitkäaikaisessa hoidossa. Vapaan dortsolamidin pitoisuus plasmassa pysyy kuitenkin erittäin alhaisena. 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 dortsolamidia peroraalisesti. Tällöin vakaa tila saavutettiin 13 viikossa. Vakaassa tilassa plasmassa ei ollut juuri lainkaan vapaata lääkettä 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 inhibitoasteessa 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.

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 timololimaleaattisilmätippoja tai joille annettiin samanaikaisesti dorsolamidihydrokloridia 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

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

30 kuukautta.

Cosopt-kerta-annospakkaukset on käytettävä 15 vuorokauden kuluessa kuoren ensimmäisestä avaamisesta. Käyttämättömät kerta-annospakkaukset on hävitettävä tämän ajan jälkeen.

Avattu kerta-annospakkaus on hävitettävä heti käytön jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäisessä kuoressa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Cosopt on saatavana 0,2 ml:n LDPE-kerta-annospakkauksissa kuoressa, jossa on 15 tai 10 kerta-annospakkausta.

Pakkauskoot:

30 x 0,2 ml (2 kuorta, molemmissa 15 kerta-annospakkausta, tai 3 kuorta, jokaisessa 10 kerta-annospakkausta).

60 x 0,2 ml (4 kuorta, jokaisessa 15 kerta-annospakkausta, tai 6 kuorta, jokaisessa 10 kerta-annospakkausta).

120 x 0,2 ml (8 kuorta, jokaisessa 15 kerta-annospakkausta, tai 12 kuorta, jokaisessa 10 kerta-annospakkausta).

Huom: Saatavana on erimuotoisia kerta-annospakkauksia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

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

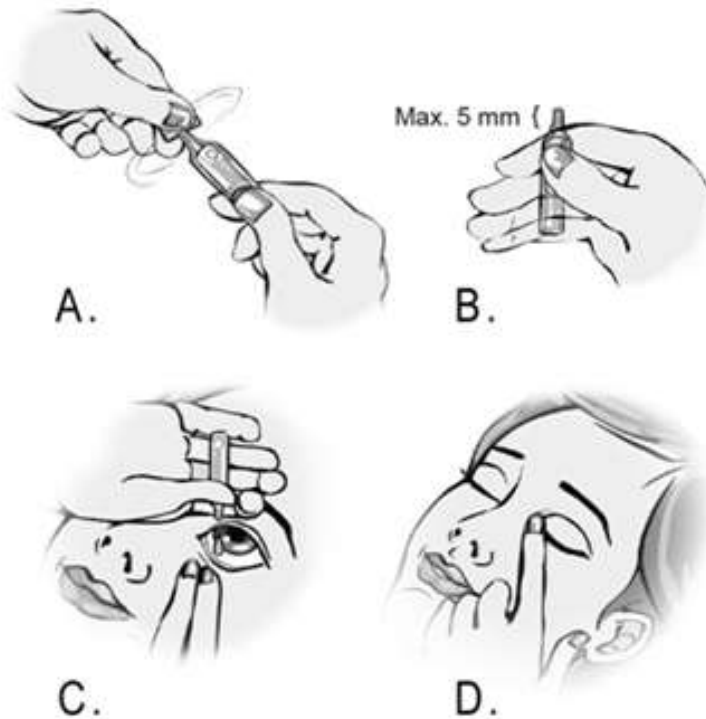
Älä anna kerta-annospakkauksen koskettaa silmää tai silmänympärysaluetta. Se saattaa vaurioittaa silmää. Kerta-annospakkaus saattaa myös kontaminoitua bakteereilla, jotka voivat aiheuttaa silmätulehduksia, jotka voivat johtaa edelleen vakaviin silmävaurioihin ja jopa näön menetykseen. Silmätippaliuoksen kontaminoitumisen välttämiseksi uusi kerta-annospakkaus on avattava välittömästi ennen jokaista käyttökertaa. Kerta-annospakkauksessa on riittävästi liuosta molempiin silmiin, jos lääkäri on määrännyt tippoja käytettäväksi molempiin silmiin.

Hävitä avattu kerta-annospakkaus ja mahdollinen jäljelle jäänyt liuos välittömästi käytön jälkeen.

Käyttöohjeet

Avaa kerta-annospakkaukset sisältävä kuori. Merkitse avauspäivämäärä kuoreen.

Joka kerran, kun käytät Cosoptia



1. Pese kädet.
2. Ota kerta-annospakkausliuska kuoresta.
3. Irrota sitten liuskasta yksi kerta-annospakkaus.
4. Laita loppuosa liuskasta takaisin kuoreen ja sulje kuori taittamalla sen reuna.
5. Avaa kerta-annospakkaus kiertämällä kieleke irti pakkauksen kärjestä. (Kuva A).
6. Pitele kerta-annospakkausta peukalon ja etusormen välissä. Huomaa, että kerta-annospakkauksen kärkeä ei saa näkyä enempää kuin 5 mm etusormen sivun yläpuolella. (Kuva B).
7. Taivuta päätäsi taaksepäin tai käy makuulle. Aseta kätesi otsalle. Etusormen pitää olla kulmakarvan tasalla tai nojata nenänselkään. Katso ylöspäin. Vedä alaluomea alaspäin toisella kädellä. **Älä anna minkään kerta-annospakkauksen osan koskettaa silmää tai silmiä ympäröivää aluetta.** Purista kerta-annospakkausta varovasti ja anna yhden tipan pudota silmäluomen ja silmän väliseen tilaan. (Kuva C). Älä räpytä silmää tiputuksen aikana. Yksi kerta-annospakkaus sisältää riittävästi liuosta kumpaankin silmään.
8. Sulje silmä ja paina silmän sisänurkkaa sormella noin kahden minuutin ajan. Tämä auttaa estämään lääketta pääsemästä muualle elimistöön. (Kuva D).
9. Pyyhi ylimääräinen liuos silmänympärysilholta.

Jos lääkäri on määrännyt käyttämään tippoja molempiin silmiin, toista toiselle silmälle kohdat 7–9.

Hävitä käyttämäsi kerta-annospakkaus tiputuksen jälkeen, vaikka liuosta jäisi jäljelle. Näin vältät säilöntäaineettoman liuoksen kontaminaation.

Säilytä jäljellä olevat kerta-annospakkaukset kuoressa. Jäljellä olevat kerta-annospakkaukset on käytettävä 15 vuorokauden kuluessa kuoren avaamisesta. Jos kerta-annospakkauksia on jäljellä 15 vuorokauden kuluttua kuoren avaamisesta, hävitä ne turvallisesti ja avaa uusi kuori. On tärkeää, että jatkat silmätippojen käyttämistä lääkärin ohjeen mukaisesti.

Jos olet epävarma, miten lääkettä otetaan, kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Santen Oy, Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

21944

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. lokakuuta 2006

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6. maaliskuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.11.2019