

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.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra silmätippaluosta sisältää 0,075 mg bentsalkoniumkloridia, ja yksi tippa sisältää noin 0,002 mg bentsalkoniumkloridia.

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 osmolaalisuus 242–323 mOsmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Jos hoidossa käytetään muuta silmään annettavaa lääkettä, Cosopt-valmisteen 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. Sulje silmä ja paina silmän sisäkulmaa sormella kahden minuutin ajan. Kun käytetään nasolakrimaalista okklusiota tai silmäluomia suljetaan 2 minuutin ajan, systeeminen imeytyminen vähenee. Tämä voi johtaa systeemisten haittavaikutusten vähenemiseen ja paikallisen aktiivisuuden lisääntymiseen.
6. Toista vaiheet 3–5 toisen silmän osalta, jos lääkäri on näin ohjeistanut.
7. Laita korkki takaisin paikoilleen ja kierrä pullo tiukasti kiinni.

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 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 vaihtoehtoisia 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 bronkospasmista johtuva kuolema, on raportoitu astmapotilailla joidenkin silmään annettavien beetasalpaajien annostuksen jälkeen.

Cosopt-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 tämäkin 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 tämän lääkevalmisteen 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 epävakaata 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 lääkäriille pitää kertoa, jos potilas saa timololia.

Beetasalpaajahoido voi pahentaa myasthenia gravis -oireita.

Hiilihappoanhydraasin eston muut vaikutukset

Peroraalisten hiilihappoanhydraasin estäjien käyttöön on liittynyt happo-emästasapainon häiriöiden seurauksena virtsakivitautia erityisesti potilailla, joilla on aiemmin ollut munuaiskiviä. Vaikka 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 lääkeshoidon lisäksi. Tätä lääkevalmistetta ei ole tutkittu akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa sairastavien potilaiden hoidossa.

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

Bentsalkoniumkloridi

Bentsalkoniumkloridin on raportoitu aiheuttavan silmä-ärsytystä ja kuivasilmäisyyden oireita ja se saattaa vaikuttaa kyynelkalvoon ja sarveiskalvon pintaan. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä valmisteita kuivasilmäisille potilaille ja potilaille, joilla sarveiskalvo on vaurioitunut. Pitkäaikaisessa käytössä potilaita pitää seurata.

Piilolinssien käyttö

Cosopt sisältää säilytysaineena bentsalkoniumkloridia. Piilolinssit pitää poistaa ennen tippojen laittamista ja odottaa vähintään 15 minuuttia ennen kuin ne asetetaan jälleen paikoilleen. Bentsalkoniumkloridi värjää pehmeitä piilolinsssejä.

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), digitaalisglykosidien, parasymptomimeettien, 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 lööntitiheyttä, 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

Cosopt-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).

Timololi

Ei ole olemassa riittävä 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 vastasyntynyttä 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 timololia niin paljon, että olisi todennäköistä, että pitoisuus äidinmaidossa riittäisi aiheuttamaan beetasalpauksen oireita

vastasyntyneessä. Systeemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2). Jos Cosopt-valmisteen käyttö katsotaan tarpeelliseksi, imettämistä ei silloin suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa Cosopt-valmisteella havaitut haittavaikutukset ovat olleet samoja, joita on aikaisemmin todettu dortsolamidihydrokloridilla ja/tai timololimaleaatilla.

Kliinisissä tutkimuksissa 1035 potilasta hoidettiin Cosopt-valmisteella. 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 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 Cosopt-valmisteella tai jommallakummalla sen vaikuttavista aineista joko kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaolon aikaisessa seurannassa:

[Hyvin yleinen: ($\geq 1/10$), Yleinen: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinainen: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) 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				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*, muistinmenetykset	Hallusinaatiot
Hermosto	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos		Päänsärky*		Heitehuimaukset*, harhatuntemukset*	
	Timololima leaatti silmätipat, liuos		Päänsärky*	Heitehuimaukset*, pyörtymiset*	Harhatuntemukset*, myasthenia gravis -oireiden lisääntyminen, heikentynyt sukupuolivietti*, aivoverisuonitapahtumat*, aivoiskemia	
Silmät	Cosopt	Pistely ja polttelu	Sidekalvon punoitus, näön hämärtyminen, sarveiskalvon haavauma, silmien kutina, kyynelvuoto			
	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos		Luomitulehdus*, luomien ärtymiset*	Värikanalon ja sädekehän tulehdus*	Silmien ärsytys, mukaan lukien punoitus*, kipu*, silmäluomirupi	Roskan tunne silmässä

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon* *
					, ohimenevä myopia (joka on hävinnyt, kun hoito on lopetettu), sarveiskalvon turvotus, alhainen silmänpaine*, silmän suonikalvon irtauma (filtoivan silmäleikkauksen jälkeen)*	
	Timololima leaatti silmätipat, liuos		Silmä-ärsytyksen oireet, mukaan lukien luomitulehdus*, sarveiskalvotulehdus*, sarveiskalvon tuntoherkkyden aleneminen ja kuivat silmät*	Näköhäiriöt, mukaan lukien valontaittovyyn 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	Timololima leaatti silmätipat, liuos			Bradykardia*	Rintakipu*, sydämentykytys*, turvotus*, rytmihäiriöt*, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta*, sydämenpysähdys*, johtoratakatkos	Eteis-kammiokatkos, sydämen vajaatoiminta
	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos					Sydämentykytys, takykardia
Verisuonisto	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos					Hypertensio
	Timololima leaatti silmätipat, liuos				Hypotensio*, katkokävely, Raynaud'n oireyhtymä*, kylmät kädet ja jalat*	

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Cosopt		Sinuiitti		Hengästyneisyys, hengityksen vajaatoiminta, rinitti, harvinaisena bronkospasmi	
	Dortsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos				Nenäverenvuoto*	Hengenahdistus
	Timololima leaatti silmätipat, liuos			Hengenahdistus*	Bronkospasmi (pääasiassa potilailla, joilla on ennestään jokin bronkospastinen sairaus)*, hengityksen vajaatoiminta, yskä*	
Ruoansulatuselimistö	Cosopt	Makuhäiriö				
	Dortsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos		Pahoinvointi*		Nielun ärsytys, suun kuivuminen*	
	Timololima leaatti silmätipat, liuos			Pahoinvointi*, ruoansulatushäiriö*	Ripuli, suun kuivuminen*	Makuhäiriö, vatsakipu, oksentaminen
Iho ja ihonalainen kudος	Cosopt				Kosketusihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	
	Dortsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos				Ihottuma*	
	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		

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Valmiste	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon*
Sukupuolielimet ja rinnat	Timololima leaatti silmätipat, liuos				Peyronien tauti*, heikentynyt sukupuoli-viettiin	Sukupuolinen toimintahäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos		Voimattomuus/uupumus*			
	Timololima leaatti silmätipat, liuos			Voimattomuus/uupumus*		

* Näitä haittavaikutuksia on havaittu Cosopt-valmisteella myös lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tahattomasta tai tahallista Cosopt-valmisteen yliannostuksesta ihmisillä ei ole tietoja.

Oireet

Tahattomia timololima leaattisilmätippojen yliannostustapauksia on todettu. Yliannostuksen systeemiset vaikutukset ovat olleet systeemisten beetasalpaajien vaikutusten kaltaisia kuten heitehuimaus, päänsärky, hengästymisen, 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 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 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 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 mennessä) annetun Cosopt-valmisteen 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 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 Cosopt-valmisteen silmänpainetta alentava vaikutus oli suurempi kuin kolmesti vuorokaudessa annetun 2-prosenttisen dortsolamidin tai kahdesti vuorokaudessa annetun 0,5-prosenttisen timololin. Kaksi kertaa vuorokaudessa annetun Cosopt-valmisteen silmänpainetta alentava vaikutus oli vastaava kuin yhdistelmähoidon, jossa dortsolamidia annettiin kaksi kertaa vuorokaudessa ja timololia kaksi kertaa vuorokaudessa. Kaksi kertaa vuorokaudessa annetun Cosopt-valmisteen 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 timololimonomoterapialla, sai Cosopt-valmistetta tutkimuksen avoimen vaiheen aikana. Valmisteen tehoa näille potilailla 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

Dorsolamidihydrokloridi

Koska dorsolamidihydrokloridi 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 dorsolamidia annetaan paikallisesti, sitä joutuu myös systeemiseen verenkiertoon. Paikallisesti annetun dorsolamidin mahdollista systeemistä hiilihappoanhydraasia estävää vaikutusta on tutkittu mittaamalla vaikuttavan aineen ja sen metaboliitin pitoisuutta punasoluissa ja plasmassa sekä mittaamalla hiilihappoanhydraasia estävää vaikutusta punasoluissa. Koska dorsolamidi sitoutuu selektiivisesti hiilihappoanhydraasi-II-entsyymiin (CA-II), se kertyy punasoluihin pitkäaikaisessa hoidossa. Vapaan dorsolamidin pitoisuus plasmassa pysyy kuitenkin erittäin alhaisena. Dorsolamidilla on yksi ainoa, N-desetyloitu metaboliitti, joka ei inhiboi CA-II-entsyymiä yhtä tehokkaasti kuin dorsolamidi, mutta inhiboi lisäksi toista, vähemmän aktiivista isoentsyymiä (CA-I). Myös tämä dorsolamidin metaboliitti kertyy punasoluihin, joissa se on pääasiassa CA-I-entsyymiin sitoutuneena. Dorsolamidi sitoutuu kohtalaisesti plasman proteiineihin (n. 33 %). Dorsolamidi erittyy pääasiassa muuttumattomana virtsaan; myös sen metaboliitti erittyy virtsaan. Kun lääkkeen käyttö lopetetaan, dorsolamidi poistuu punasoluista epälineaarisesti siten, että alkuvaiheen nopeata vaikuttavan aineen pitoisuuden laskua seuraa hitaampi eliminaatiovaihe, puoliintumisajan ollessa noin neljä kuukautta.

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

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 Cosopt-valmisteen 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 Kestoaika

3 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 pakkauskoost

Cosopt-pullo sisältää 5 ml liuosta.

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

13.9.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 22,26 mg dorzolamidhydroklorid motsvarande 20 mg dorzolamid samt 6,83 mg timololmaleat motsvarande 5 mg timolol.

Hjälpämne med känd effekt:

1 ml ögondroppar, lösning innehåller 0,075 mg bensalkoniumklorid och en droppe innehåller cirka 0,002 mg bensalkoniumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Ögondroppar, lösning.

Klar, färglös till nästan färglös, lätt viskös lösning, pH mellan 5,5 och 5,8 samt osmolalitet mellan 242–323 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen är 1 droppe Cosopt (i konjunktivalsäcken) i det angripna ögat/ögonen två gånger dagligen.

Om Cosopt används tillsammans med andra ögondroppar bör preparaten ges med minst 10 minuters mellanrum.

Patienter bör instrueras att tvätta händerna och att se till att flaskans spets inte kommer i kontakt med ögat eller omgivande områden.

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

Patienter bör informeras om hur de ska använda flaskorna.

Administreringssätt

1. Tvätta händerna
2. Öppna flaskan. Var särskilt försiktig så att inte flaskspetsen vidrör ögat, huden runt ögat eller fingrarna.
3. Luta huvudet bakåt och håll flaskan upp och ner ovanför ögat.
4. Dra ner det undre ögonlocket och titta uppåt. Håll flaskan på de platta sidorna och tryck lätt på den så att en droppe faller i mellanrummet mellan det undre ögonlocket och ögat.
5. Slut ögat och tryck med ett finger i den inre ögonvrån i ungefär två minuter. Genom att använda nasolakrimal ocklusion eller stänga ögonlocken under 2 minuter minskas den systemiska absorptionen. Detta kan minska de systemiska biverkningarna och öka läkemedlets lokala aktivitet.
6. Om din läkare ordinerat behandling av ditt andra öga, upprepa steg 3 till 5.
7. Sätt på korken och stäng flaskan ordentligt.

Pediatrisk population

Effekt hos barn har inte fastställts.

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

4.3 Kontraindikationer

Cosopt är kontraindicerat hos patienter med:

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Kardiovaskulära/respiratoriska reaktioner

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

Hjärtsjukdomar

Hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar (t ex kranskärlsjukdom, Prinzmetals angina och hjärtsvikt) och hypotension bör behandling med betareceptorblockerare bedömas noggrant och behandling med andra

läkemedel beaktas. Patienter med kardiovaskulära sjukdomar bör övervakas avseende tecken på försämring av dessa sjukdomar samt biverkningar.

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

Kärlsjukdomar

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

Sjukdomar i andningsvägarna

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Immunologi och överkänslighet

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

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

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

Samtidig behandling

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

Användning av dorzolamid och perorala karbanhydrashämmare rekommenderas inte.

Utsättande av behandling

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

Ytterligare effekter av betareceptorblockad

Hypoglykemi/diabetes

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

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

Sjukdomar i hornhinnan

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

Kirurgisk anestesi

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

Behandling med betareceptorblockerare kan förvärra symtom på myastenia gravis.

Ytterligare effekter av karbanhydrashämning

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

Övrigt

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

Kornealödem och irreversibel korneal dekomensation har rapporterats hos patienter med existerande kroniska kornealdefekter och/eller anamnes på intraokulär kirurgi i samband med användning av dorzolamid. Det finns en ökad risk för att utveckla kornealödem hos patienter med lågt antal endotelceller. Försiktighetsåtgärder bör vidtas vid förskrivning av Cosopt till denna grupp av patienter. Koroidalavlossning har rapporterats vid behandling med ögontryckssänkande medel (som timolol, acetazolamid) efter filtrationskirurgi.

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

Bensalkoniumklorid

Bensalkoniumklorid har rapporterats orsaka ögonirritation, torra ögon och kan påverka tårfilmen och hornhinnan. Ska användas med försiktighet hos patienter med torra ögon och hos patienter med skadad hornhinna. Patienter ska monitoreras vid längre tids användning av läkemedlet.

Användning av kontaktlinser

Cosopt innehåller bensalkoniumklorid som konserveringsmedel. Före indroppning, bör linserna tas ut och kan sedan återinsättas efter 15 minuter. Bensalkoniumklorid är känt för att missfärga mjuka kontaktlinser.

Pediatrik population

Se avsnitt 5.1.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Specifika läkemedelsinteraktionsstudier har inte utförts med Cosopt.

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

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

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

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

Betareceptorblockerare kan öka den hypoglykemiska effekten av diabetesmedel.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Cosopt bör inte användas under graviditet.

Dorzolamid

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

Timolol

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

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

Amning

Uppgift saknas om dorzolamid passerar över i modersmjölk. Hos digivande råttor som fick dorzolamid observerades minskad viktuppgång hos avkomman. Betareceptorblockerare utsöndras i bröstmjölk. Det är dock inte troligt att det vid terapeutiska doser av timolol i ögondroppar finns tillräckliga mängder i bröstmjölk för att ge kliniska symtom av betablockad hos spädbarnet. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2.

Om behandling med Cosopt är nödvändig rekommenderas inte amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

I kliniska studier med Cosopt har de observerade biverkningarna överensstämmt med de som tidigare rapporterats med dorzolamidhydroklorid och/eller timololmaleat.

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

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

Följande biverkningar har rapporterats med Cosopt eller någon av dess komponenter antingen i kliniska studier eller efter godkännandet:

[Mycket vanliga: ($\geq 1/10$), Vanliga: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) och Sällsynta: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)]

System- organklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
Immunsys- temsjukdo- mar	Cosopt				tecken och symtom på allergiska systemeffekter inkluderande angioödem, urtikaria, klåda, utslag, anafylaktisk reaktion	
	timololmaleat ögondroppar, lösning				tecken och symtom på allergiska systemeffekter inkluderande angioödem, urtikaria, lokala och allmänna utslag, anafylaktisk reaktion	klåda
Metabolism och nutrition	timololmaleat ögondroppar, lösning					hypoglykemi
Psykiatriska sjukdomar	timololmaleat ögondroppar, lösning			depression*	sömnlöshet*, mardrömmar*, minnesförlust	hallucination
Centrala och perifera nerv- systemet	dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning		huvudvärk*		yrsel*, parestesier*	
	timololmaleat ögondroppar, lösning		huvudvärk*	yrsel*, syncope*	parestesier*, ökning av tecken och symtom på myastenia gravis, minskad libido*, cerebrovaskulär händelse*, cerebral ischemi	
Ögon	Cosopt	brännande och stickande känsla	konjunktival injektion, dimsyn, korneal erosion, ögonklåda, ökat tårflöde			

System- organklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
	dorzolamidhydroklorid ögondroppar, lösning		ögonlocksinf flammation*, ögonlocks- irritation*	iridocyklit*	irritation med rodnad*, smärta*, beläggningar på ögonlocken*, övergående myopi (försvann vid utsättande av behandlingen), kornealödem*, okulär hypotoni*, avlossning av koroidea (efter filtrations- kirurgi)*	främmandekro ppskänsla i ögat
	timololmaleat ögondroppar, lösning		tecken och symtom på ögonirritation inkluderande blefarit*, keratit*, nedsatt korneal känslighet och torra ögon*	synstörningar inkluderande refraktions- förändringar (i vissa fall på grund av utsättande av miotika)*	ptos, diplopi, avlossning av koroidea efter filtrations- kirurgi* (se Varningar och försiktighet avsnitt 4.4)	klåda, ökat tårflöde, rodnad, dimsyn, korneal erosion
Sjukdomar i öron och balansorgan	timololmaleat ögondroppar, lösning				tinnitus*	

System- organklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
Hjärtjukdo- mar	timololmaleat ögondroppar, lösning			bradykardi*	bröstmärta*, hjärtklappning*, ödem*, arytmi*, hjärtinsufficiens*, hjärtstillestånd*, hjärtblock	atrioventri- kulärt block, hjärtsvikt
	dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning					hjärtklappning, takykardi
Vaskulära sjukdomar	dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning					hypertoni
	timololmaleat ögondroppar, lösning				hypotoni*, claudicatio, Raynauds fenomen*, kalla händer och fötter*	
Respiratoris- ka, torakala och medias tinala sjukdomar	Cosopt		sinuit		andnöd, respiratorisk insufficiens, rinit, i sällsynta fall bronkospasm	
	dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning				epistaxis*	dyspné
	timololmaleat ögondroppar, lösning			dyspné*	bronkospasm (framför allt hos patienter med tidigare bronkospastisk sjukdom)*, respiratorisk insufficiens, hosta*	
Magtarm- kanalen	Cosopt	smakför- ändringar				
	dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning		illamående*		halsirritation, muntorrhet*	
	timololmaleat ögondroppar, lösning			illamående*, dyspepsi*	diarré, muntorrhet*	smakför- ändringar, buksmärta, kräkning
Sjukdomar i hud och	Cosopt				kontaktdermatit, Stevens-	

System- organklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
subkutan vävnad					Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys	
	dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning				utslag*	
	timololmaleat ögondroppar, lösning				alopeci*, psoriasiform hudreaktion eller exacerbation av psoriasis*	hudutslag
Muskulo- skeletala systemet och bindväv	timololmaleat ögondroppar, lösning:				systemisk lupus erytematosus	myalgi
Njur- och urinvägs- sjukdomar	Cosopt			urolitiasis		
Sjukdomar i fortplant- ningssystem och bröst	timololmaleat ögondroppar, lösning				Peyronies sjukdom*, minskad libido	sexuell dysfunktion
Allmänna sjukdomar och tillstånd på adminis tre- rings ställe	dorzolamidhydro- klorid ögondroppar, lösning		asteni/trötthet*			
	timololmaleat ögondroppar, lösning			asteni/trötthet*		

* Dessa biverkningar har även observerats med Cosopt efter godkännandet.

** Ytterligare biverkningar har setts med oftalmiska betareceptorblockerare och kan potentiellt förekomma med Cosopt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga data beträffande överdosering på människa genom oavsiktligt eller avsiktligt intag av Cosopt.

Symtom

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

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

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

Farmakodynamisk effekt

Kliniska effekter

Kliniska studier med upp till 15 månaders duration har utförts för att jämföra den ögontryckssänkande (IOP) effekten av Cosopt två gånger dagligen (givet morgon och kväll) med individuell och samtidig medicinering med 0,5% timolol och 2,0% dorzolamid hos patienter med glaukom eller okulär hypertension för vilka kombinationsterapi ansågs lämplig i studierna. Detta inkluderade både obehandlade patienter och patienter hos vilka timolol som monoterapi inte gav tillräcklig effekt. Majoriteten av patienterna behandlades med lokal betareceptorblockerare som monoterapi före inklusion i studierna. I en analys av kombinationsstudierna var den IOP-sänkande effekten av Cosopt två gånger dagligen större än den för monoterapi med antingen 2% dorzolamid tre gånger dagligen eller 0,5% timolol två gånger dagligen. Den IOP-sänkande effekten av Cosopt två gånger dagligen var likvärdig med kombinationsterapi med dorzolamid och timolol två gånger dagligen. Den IOP-sänkande effekten av Cosopt två gånger dagligen visades genom mätning vid olika tidpunkter under dagen och denna effekt kvarstod vid långtidsbehandling.

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Dorzolamidhydroklorid

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

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

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

Timololmaleat

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Dorzolamid

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

Timolol

Djurstudier har inte visat på teratogen effekt.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensalkoniumklorid
Hydroxietylcellulosa
Mannitol (E421)
Natriumcitrat (E331)
Natriumhydroxid (E524) för justering av pH
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Cosopt bör inte användas längre än 28 dagar efter det att flaskan först öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cosopt flaskan innehåller 5 ml lösning.

En vit genomskinlig lågdensitet-polyetenflaska (LDPE) med genomskinlig droppspets och vit kork. En förseglingsremsa garanterar en obruten förpackning.

Cosopt finns tillgängligt i följande förpackningar:

1 x 5 ml (1 flaska à 5 ml)

3 x 5 ml (3 flaskor à 5 ml)

6 x 5 ml (6 flaskor à 5 ml)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Santen Oy, Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13633

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31 augusti 1998

Datum för den senaste förnyelsen: 6 mars 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.9.2023