

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

## 3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos

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

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

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

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

Tämä lääkevalmiste on steriili liuos, joka ei sisällä säilöntäainetta.

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

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

#### *Pediatriset potilaat*

Valmisteen tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

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

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

#### Antotapa

Kun käytetään nasolakrimaalista okklusiota tai silmäluomia suljetaan 2 minuutin ajan, systeeminen imeytyminen vähenee. Tämä voi johtaa systeemisten haittavaikutusten vähenemiseen ja paikallisen aktiivisuuden lisääntymiseen.

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

### 4.3 Vasta-aiheet

COSOPT sine on vasta-aiheinen, jos potilaalla on:

- reaktiivinen keuhkosairaus mukaan lukien astma tai anamnestinen astma, vaikea keuhkohtaumatauti
- sinusbradykardia, sairaan sinuksen oireyhtymä, sinoatriaalinen katkos, II tai III asteen eteiskammiokatkos, jota ei säädellä tahdistimella, ilmeinen sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) tai 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, beetasalpaajahoitoa on tarkkaan arvioitava ja vaihtoehtoista lääkehoitoa harkittava. Sydänsairautta sairastavia potilaita tulee seurata sairauden pahenemisen ja haittavaikutusten takia.

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

#### *Verisuoniin liittyvät häiriöt:*

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

#### *Hengitykseen liittyvät häiriöt:*

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

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

## Immunologia ja yliherkkyys

Muiden paikallisesti käytettävien silmlääkkeiden tavoin myös dortsolamidi voi imeytyä systeemisesti. Dortsolamidi sisältää sulfonamidiryhmän, joka on myös sulfonamideilla. Näin ollen paikallisessa käytössä voi esiintyä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin sulfonamidien systeemisen käytön yhteydessä, mukaan lukien vaikeat reaktiot kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Valmisteen käyttö tulee lopettaa, jos havaitaan merkkejä vakavista reaktioista tai yliherkkydestä.

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

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

## Samanaikainen lääkitys

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

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

## Hoidon lopettaminen

Jos timololisilmätippojen käytön lopettaminen on tarpeen sepelvaltimotautipotilailla, se tulisi tehdä asteittain, samoin kuin systeemisiä beetasalpaajia käytettäessä.

## Muut beetasalpauksen vaikutukset

### *Hypoglykemia/diabetes*

Beetasalpaajia on annettava varoen potilaille, joilla voi spontaanisti ilmetä hypoglykemiaa, tai epävakaa diabetesta sairastaville, koska beetasalpaajat voivat peittää akuutin hypoglykemian oireet.

Beetasalpaajat voivat myös peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireet. Äkillinen beetasalpaajahoidon lopettaminen voi aiheuttaa oireiden pahenemisen.

### *Sarveiskalvon sairaudet*

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

### *Kirurgiaan liittyvä anestesia*

Silmään annettavat beetasalpaajat voivat 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 sine sisältää

systemisesti imeytyvää hiilihappoanhydraasin estäjää, saattaa virtsakivitautin 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 dekompensointi on ilmoitettu esiintyneen potilailla, joilla on ollut ennestään kroonisia sarveiskalvovaurioita ja/tai joille on dortsolamidin käytön aikana tehty silmäleikkaus. Sarveiskalvon turvotuksen mahdollisuus on suurentunut. Varovaisuutta on noudatettava, jos COSOPT sine -valmistetta määrätään näille potilasryhmille.

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

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

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

### Piilolinssien käyttö

Tätä lääkevalmistetta ei ole tutkittu piilolinssinä käyttävien potilaiden hoidossa.

### Pediatriset potilaat

Ks. kohta 5.1.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty COSOPT sine -silmitipoilla.

Kliinisissä tutkimuksissa tätä lääkevalmistetta kerta-annospakkauksiin pakattuna on käytetty samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa ilman haitallisia yhteisvaikutuksia: ACE-estäjät, kalsiuminestäjät, diureetit, tulehduskipulääkkeet mukaan lukien asetyylisalisyylihappo, sekä hormonivalmisteet (esim. estrogeeni, insuliini, tyroksiini).

Hypotensioon ja/tai ilmeiseen bradykardiaan johtavia additiivisia vaikutuksia voi mahdollisesti ilmetä, kun silmään annettavaa beetasalpaajaliuosta käytetään samanaikaisesti suun kautta otettavien kalsiuminestäjien, katekoliamiinivarastoja tyhjentävien lääkkeiden tai beetasalpaajien, rytmihäiriölääkkeiden (kuten amiodaroni), digitalisglykosidien, 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 lyöntitiheyttä, depressiota).

Vaikka COSOPT (säilöntäainetta sisältävä) yksinään vaikuttaa pupillien kokoon vain vähän tai ei ollenkaan, joskus on raportoitu samanaikaisesti silmään annettavan beetasalpaajan ja adrenaliinin käytöstä aiheutuvaa mydriaasia.

Beetasalpaajat voivat lisätä diabeteslääkkeiden hypoglykeemistä vaikutusta.

Suun kautta otettavat beetasalpaajat voivat pahentaa klonidiinihoidon lopettamista mahdollisesti seuraavaa verenpaineen kohoamista.

#### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

COSOPT sine -valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

##### Dorsolamidi

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

##### Timololi

Ei ole olemassa riittävää tietoa timololin käytöstä raskaana oleville naisille. Timololia ei pidä käyttää raskaana oleville naisille, ellei se ole selkeästi tarpeellista. Systemistä 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 vastasyntynyttä tarkkaan seurattava ensipäivien aikana.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö 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. Systemistä imeytymistä on mahdollista vähentää (ks. kohta 4.2). Jos COSOPT sine -valmisteen käyttö katsotaan tarpeelliseksi, imettämistä ei silloin suositella.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisessä tutkimuksessa kerta-annospakkauksiin pakatulla (säilöntäaineettomalla) COSOPTilla havaitut haittavaikutukset ovat olleet samoja, joita on aikaisemmin todettu pulloon pakatulla (säilöntäainetta sisältävällä) COSOPTilla, dorsolamidihydrokloridilla ja/tai 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 beetasalpaaja käytettäessä. Systeemisiä haittavaikutuksia esiintyy harvemmin paikallisesti silmään annosteltaessa, kuin systeemisesti annosteltaessa.

Seuraavia haittavaikutuksia 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) ]

<b>Elinjärjestelmä (MedDRA)</b>	<b>Valmiste</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Tuntematon*</b>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	COSOPT (säilöntäaineeton)				Systeemisten allergisten reaktioiden oireet, mukaan lukien angioedeema, urtikaria, kutina, ihottuma, anafylaksi	
	Timololima leaatti silmätipat, liuos				Allergisten reaktioiden oireet, mukaan lukien angioedeema, urtikaria, paikallinen ja laajalle levinnyt ihottuma, anafylaksi	Kutina
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Timololima leaatti silmätipat, liuos					Hypoglykemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Timololima leaatti silmätipat, liuos			Masentuneisuus*	Unettomuus*, painajaiset*, muistinmenetykset	Hallusinaatiot
<b>Hermosto</b>	Dorsolamidihydrokloridi silmätipat, liuos		Päänsärky*		Heitehuimaus*, harhatuntemukset*	
	Timololima leaatti silmätipat, liuos		Päänsärky*	Heitehuimaus*, pyörtyminen*	Harhatuntemukset*, myasthenia gravis -oireiden lisääntyminen, heikentynyt sukupuoli-vietti*, aivoverisuoni-	

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

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



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

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

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

#### Oireet

Tahattomia timololima leaattisilmätippojen yliannostustapauksia on todettu. Yliannostuksen systeemiset vaikutukset ovat olleet systeemisten beetasalpaajien vaikutusten kaltaisia, kuten heitehuimaus, päänsärky, hengästyminen, bradykardia, bronkospasmi ja sydänpysähdys.

Dorsolamidin mahdollisen yliannostuksen yleisimmät löydökset ja oireet ovat elektrolyytitasapainon häiriöt, asidoosin kehittyminen ja mahdollisesti keskushermostovaikutukset.

Tahattomasta tai 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 sine 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 bikarbonaatti-ionien muodostumista, mistä seuraa natriumin ja nesteen kuljetuksen väheneminen. Timololimaleaatti on ei-selektiivinen adrenergisten beetareseptoreiden salpaaja. Timololimaleaatin silmänpainetta alentavan vaikutuksen tarkkaa mekanismia ei ole toistaiseksi selvitetty, vaikka eräs fluoreskiinitutkimus ja tonografiatutkimukset osoittavat, että timololimaleaatin pääasiallinen vaikutus saattaa liittyä vähentyneeseen kammionesteen muodostumiseen. Joissakin tutkimuksissa on kuitenkin havaittu myös ulosvirtauksen hieman parantuneen. Näiden kahden aineen yhteisvaikutuksena saadaan aikaan additiivinen silmänpaineen aleneminen verrattuna kumpaankin yhdisteeseen yksin annettuna.

Silmään annettuna COSOPT sine alentaa sekä glaukoomaan liittyvää että muusta syystä kohonnutta silmänpainetta. Kohonnut silmänpaine on merkittävä näköhermovaurion ja glaukoomaan liittyvän näkökentänpuutoksen syntyyn vaikuttava vaaratekijä. Tämä lääkevalmiste alentaa silmänpainetta ilman mioottien tavallisia haittavaikutuksia, joita ovat hämäräsokeus, akkommodaatiospasmi ja pupillien supistuminen.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

##### *Kliiniset vaikutukset*

Jopa 15 kuukautta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa verrattiin kaksi kertaa vuorokaudessa (aamulla ja nukkumaan mentäessä) annetun COSOPTin (säilöntäainetta sisältävän) silmänpainetta alentavaa vaikutusta yksin tai yhdessä annettuihin 0,5-prosenttiseen timololiin ja 2-prosenttiseen dorsolamidiin potilailla, joilla oli glaukooma tai kohonnut silmänpaine ja joilla yhdistelmähoito tutkimuksissa katsottiin aiheelliseksi. Tutkimuksiin osallistui sekä aiemmin hoitamattomia potilaita että potilaita, joille timololihoito ei ollut saavutettu riittävää vastetta. Suurinta osaa potilaista oli hoidettu paikallisesti annettavalla beetasalpaajalla ennen tutkimukseen osallistumista. Yhdistettyjen tutkimustulosten analyysin mukaan kaksi kertaa vuorokaudessa annetun COSOPTin (säilöntäainetta sisältävän) silmänpainetta alentava vaikutus oli suurempi kuin kolmesti vuorokaudessa annetun 2-prosenttisen dorsolamidin tai kahdesti vuorokaudessa annetun 0,5-prosenttisen timololin. Kaksi kertaa

vuorokaudessa annetun COSOPTin (säilöntäainetta sisältävän) silmänpainetta alentava vaikutus oli vastaava kuin yhdistelmähoidon, jossa dortsolamidia annettiin kaksi kertaa vuorokaudessa ja timololia kaksi kertaa vuorokaudessa. Kaksi kertaa vuorokaudessa annetun COSOPTin (säilöntäainetta sisältävän) silmänpainetta alentava vaikutus oli todettavissa koko vuorokauden ajan, kun silmänpainetta mitattiin eri ajankohtina, ja vaste säilyi pitkäaikaisessa hoidossa.

Aktiivihoidokontrolloituun, kaksoissokkoutettuun tutkimukseen, jossa oli kaksi rinnakkaista ryhmää, osallistui 261 potilasta, joiden kohonnut silmänpaine toisessa tai molemmissa silmissä oli  $\geq 22$  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-vuotiaasta potilasta, joiden silmänpaine ei ollut hallinnassa dortsolamidi- tai timololimonoterapialla, 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 pienemmällä annoksilla ja vähäisemmällä systeemisellä altistuksella kuin peroraaliset hiilihappoanhydraasin estäjät. Tämän vuoksi kliinisissä tutkimuksissa silmänpaine aleni ilman sellaisia happo-emästäsapainon häiriöitä ja elektrolyyttiarvojen muutoksia, jotka ovat tyypillisiä peroraalisille hiilihappoanhydraasin estäjille.

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

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

hiilihappoanhydraasin inhibiatioasteessa eikä mitään kliinisesti merkitseviä systeemisiä haittavaikutuksia.

### 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 sine -valmisteen terapeuttisista annoksista ole merkittävää vaaraa ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta  
Pakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeen: 2 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

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

Pakkauskoost:

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

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

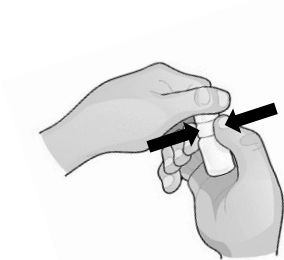
### Käyttöohjeet

#### Ennen silmätippojen tiputtamista:

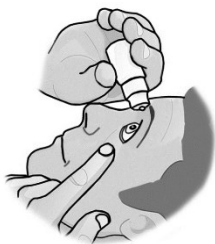
- Pese kädet, ennen kuin avaat pullon.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos pullon kaulassa oleva peukaloinnin paljastava sinetti on rikki ennen ensimmäistä käyttökertaa.
- Kun käytät pulloa ensimmäisen kerran, harjoittele pullon käyttöä ennen kuin tiputat tippoja silmiin. Purista pulloa hitaasti ja tiputa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

#### Silmätippojen tiputtaminen:

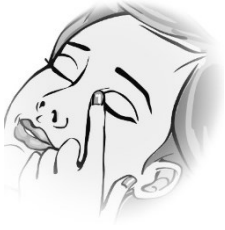
1. Pidä pullosta kiinni aivan korkin alapuolelta ja avaa pullo kääntämällä korkkia. Älä kosketa tiputtimella mihinkään, jotta liuokseen ei pääse epäpuhtauksia.



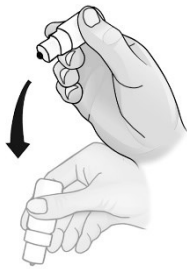
2. Taivuta päätäsi taaksepäin ja pidä pulloa silmän yläpuolella.
3. Vedä alaluomea alaspäin ja katso ylöspäin. Purista varovasti pullon keskikohtaa ja anna yhden tipan pudota silmään. Huomaa, että puristamisen jälkeen voi mennä muutama sekunti, ennen kuin tippa putoaa. Älä purista pulloa liian voimakkaasti.



4. Sulje silmä ja paina silmän sisänurkkaa sormella noin kahden minuutin ajan. Tämä auttaa estämään lääkettä pääsemästä muualle elimistöön.



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



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

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Santen Oy, Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Suomi

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35108

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05. heinäkuuta 2018  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. maaliskuuta 2023

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.3.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

En droppe (cirka 0,03 ml) innehåller cirka 0,6 mg dorzolamid och 0,15 mg timolol.  
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning

Klar, färglös till nästan färglös, lätt viskös lösning i stort sett fri från synliga partiklar, med pH mellan 5,5 och 5,9 samt osmolalitet mellan 240-325 mOsmol/kg.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Cosopt sine är 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 sine (i konjunktivalsäcken) i det angripna ögat/ögonen två gånger dagligen.

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

Detta läkemedel är en steril lösning som inte innehåller konserveringsmedel.

Patienter bör instrueras att tvätta händerna före användning och att se till att behållaren inte kommer i kontakt med ögat eller omgivande områden då detta kan skada ögat (se bruksanvisning).

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.

##### *Pediatrisk population*

Effekt hos barn har inte fastställts.

Säkerhet hos barn yngre än 2 år har inte fastställts.

Tillgänglig information beträffande säkerhet hos barn  $\geq 2$  till  $< 6$  års ålder finns i avsnitt 5.1.

## Administreringssätt

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.

Patienterna bör informeras om korrekt hantering av flerdosbehållaren. Vänligen se avsnitt 6.6 för bruksanvisningar.

### **4.3 Kontraindikationer**

Cosopt sine 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 cirkulationsrubbingar/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 sine 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 dorzolamid absorberas systemiskt. Dorzolamid innehåller en sulfonamidogrupp, 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 Cosopt sine 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 de vanliga doserna av adrenalin som används för att behandla anafylaktiska reaktioner.

## Samtidig behandling

Effekten på intraokulärt tryck eller de kända effekterna av systemisk betareceptorblockad kan potentiellas när timolol ges till patienter som redan får en systemisk betareceptorblockerare. Behandlingssvaret hos dessa patienter bör observeras noggrant. Samtidig användning av två lokalt administrerade betaadrenerg 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 Cosopt (med konserveringsmedel) har urolitiasis rapporterats i sällsynta fall.

Eftersom Cosopt sine innehåller en topikal 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. Försiktighetsåtgärder bör vidtas vid förskrivning av Cosopt sine 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.

Patienter med kontaktallergi mot silver i anamnesen ska inte använda detta läkemedel eftersom dropparna kan innehålla spår av silver från behållaren.

### Användning av kontaktlinser

Detta läkemedel har inte studerats hos patienter som använder kontaktlinser.

### Pediatrik population

Se avsnitt 5.1.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Specifika läkemedelsinteraktionsstudier har inte utförts med Cosopt sine.

I en klinisk studie användes detta läkemedel i endosbehållare tillsammans med följande läkemedel för systemisk behandling utan tecken på interaktion: ACE-hämmare, kalciumblockerare, diuretika, NSAID 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, läkemedel som tömmer katekolamindepåer 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 (kinidin, fluoxetin, paroxetin) och timolol.

Även om enbart Cosopt (med konserveringsmedel) 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 sine 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 tillämpliga 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 under 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. Vid terapeutiska doser av timolol i ögondroppar är det dock inte troligt att det skulle finnas tillräckliga mängder i bröstmjölk för att orsaka kliniska symtom av betablockad hos spädbarnet. För att minska den systemiska absorptionen, se avsnitt 4.2. Om behandling med Cosopt sine 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 en klinisk studie med Cosopt utan konserveringsmedel i endosbehållare har de observerade biverkningarna överensstämt med de som tidigare rapporterats med Cosopt med konserveringsmedel, dorzolamidhydroklorid och/eller timololmaleat.

I kliniska studier behandlades 1 035 patienter med Cosopt (med konserveringsmedel). Cirka 2,4 % av alla patienter avbröt behandlingen med Cosopt (med konserveringsmedel) 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).

I en jämförande dubbelblind studie med upprepad dosering har det visats att Cosopt utan konserveringsmedel har en säkerhetsprofil som är jämförbar med den för Cosopt med konserveringsmedel.

Liksom andra ögonläkemedel för lokalt bruk absorberas timolol 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 utan konserveringsmedel 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**
Immun- systemet	<u>COSOPT utan konserveringsme- del</u>				tecken och symtom på allergiska systemeffekter inkluderande angioödem, urtikaria, klåda, utslag, anafylaktisk reaktion	
	<u>timololmaleat ögondroppar, lösning</u>				tecken och symtom på allergiska systemeffekter inkluderande angioödem, urtikaria, lokala och allmänna utslag, anafylaktisk reaktion	klåda
Metabolism och nutrition	<u>timololmaleat ögondroppar, lösning</u>					hypoglykemi
Psyksiska störningar	<u>timololmaleat ögondroppar, lösning</u>			depression*	sömnlöshet*, mardrömmar*, minnesförlust	hallucination
Centrala och perifera nerv- systemet	<u>dorzolamidhydro- -klorid ögondroppar, lösning</u>		huvudvärk*		yrsel*, parestesier*	
	<u>timololmaleat ögondroppar, lösning</u>		huvudvärk*	yrsel*, synkope*	parestesier*, ökning av tecken och symtom på myastenia gravis, minskad libido*, cerebrovaskulär händelse*, cerebral ischemi	
Ögon	<u>Cosopt utan konserveringsme- del</u>	brännand e och stickande känsla	konjunktival injektion, dimsyn, korneal erosion,			

System- organklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
			ögonklåda, ökat tårflöde			
	<u>dorzolamidhydro- klorid</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>		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
	<u>timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>		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
<b>Öron och balansorgan</b>	<u>timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>				tinnitus*	

System- organklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
<b>Hjärtat</b>	<u>dorzolamidhydro</u> <u>-klorid</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>					hjärtklappning , takykardi
	<u>timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>			bradykardi*	bröstmärta*, hjärtklappning* , ödem*, arytmi*, hjärtinsufficiens *, hjärtstillestånd* , hjärtblock	atrioventri- kulärt block, hjärtsvikt
<b>Blodkärl</b>	<u>dorzolamidhydro</u> <u>-klorid</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>					hypertoni
	<u>timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>				hypotoni*, klaudikation, Raynauds fenomen*, kalla händer och fötter*	
<b>Andnings- vägar, bröstorg och media- stinum</b>	Cosopt <u>utan</u> <u>konservningsme</u> <u>del</u>		sinuit		andnöd, respiratorisk insufficiens, rinit, i sällsynta fall bronkospasm	
	<u>dorzolamidhydro</u> <u>-klorid</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>				epistaxis*	dyspné
	<u>timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>			dyspné*	bronkospasm (framför allt hos patienter med tidigare bronkospastisk sjukdom)*, respiratorisk insufficiens, hosta*	
<b>Magtarm- kanalen</b>	Cosopt <u>utan</u> <u>konservningsme</u> <u>del</u>	smakför- ändringar				
	<u>dorzolamidhydro</u> <u>-klorid</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>		illamående*		halsirritation, muntorrhet*	
	<u>timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>			illamående*, dyspepsi*	diarré, muntorrhet*	smakför- ändringar, buksmärta, kräkning

System- organklass (MedDRA)	Formulering	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens**
Hud och subkutan vävnad	Cosopt utan konserveringsme del				kontaktdermatit , Stevens- Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys	
	<u>dorzolamidhydro -klorid</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>				utslag*	
	<u>timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>				alopeci*, psoriasiform hudreaktion eller exacerbation av psoriasis*	hudutslag
Muskulo- skeletala systemet och bindväv	<u>timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning:</u>				systemisk lupus erytematosus	myalgi
Njurar och urinvägar	Cosopt utan konserveringsme del			urolitiasis		
Reproduk- tionsorgan och bröstkörtel	<u>timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>				Peyronies sjukdom*, minskad libido	sexuell dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administra- tionsstället	<u>dorzolamidhydro -klorid</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>		asteni/trötthet *			
	<u>timololmaleat</u> <u>ögondroppar,</u> <u>lösning</u>			asteni/trötthet *		

\* Dessa biverkningar har även observerats med Cosopt (med konserveringsmedel) efter godkännandet.

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

#### 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](http://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 med eller utan konserveringsmedel.

### 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 hjärtstillestånd. 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 understödande. Elektrolytnivåerna i serum (speciellt kalium) och pH 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: S01E D51

### Verkningsmekanism

Cosopt sine 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 Cosopt sine 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 (med konserveringsmedel) 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. Dessa 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 (med konserveringsmedel) 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 (med konserveringsmedel) två gånger dagligen var likvärdig med kombinationsterapi med dorzolamid och timolol två gånger dagligen. Den IOP-sänkande effekten av Cosopt (med konserveringsmedel) två gånger dagligen visades genom mätning vid olika tidpunkter under dagen och denna effekt kvarstod vid långtidsbehandling.

I en kontrollerad direkt jämförande (dubbelblind, parallella grupper) studie hos 261 patienter med ett förhöjt intraokulärt tryck ( $\geq 22$  mmHg) i ena eller båda ögonen gav Cosopt utan konserveringsmedel likvärdig trycksänkning som Cosopt med konserveringsmedel. Säkerhetsprofilen för Cosopt utan konserveringsmedel var jämförbar med den för Cosopt med konserveringsmedel.

### Pediatrisk 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  $\geq 2$  år och  $< 6$  år för vilka IOP inte sänkts tillräckligt med dorzolamid eller timolol som monoterapi, fick 30 patienter behandling med Cosopt (med konserveringsmedel) i en öppen del av studien. Effekt hos dessa patienter har inte fastställts. I denna begränsade patientgrupp tolererades behandling med Cosopt (med konserveringsmedel) 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 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 moderssubstanten bildar en N-desetylm metabolit som är en mindre potent hämmare av karbanhydras II än den aktiva moderssubstanten 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 elimineras 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 lokal 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 sine.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Hydroxietylcellulosa  
Mannitol  
Natriumcitrat  
Natriumhydroxid för pH-justering  
Vatten för injektionsvätskor.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.  
Efter första öppnandet av behållaren: 2 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml lösning i en vit LDPE-flaska med en vit Novelia-droppspets av HDPE och blå silikonventil och ett vitt skruvlock av HDPE med en förseglingsring.

Förpackningsstorlekar:

Förpackningar med 1, 2 eller 3 flaskor (10 ml) i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

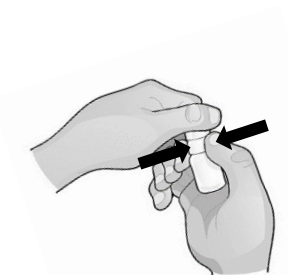
### Bruksanvisning

#### **Innan du använder ögondroppar:**

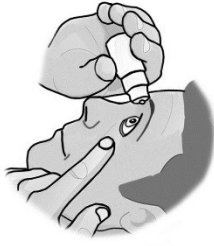
- Tvätta händerna innan du öppnar flaskan.
- Använd inte detta läkemedel om förseglingen på flaskans hals är bruten innan du använder den för första gången.
- När du använder flaskan för första gången och innan du droppar en droppe i ögat, ska du öva dig i användningen av flaskan. Tryck försiktigt på flaskan så att en droppe kommer fram. Rikta flaskan bort från ögat.
- När du är säker på att du kan droppa en droppe i taget, välj den ställning som känns bekvämast för dig att droppa dropparna (du kan sitta, ligga ner på rygg eller stå framför en spegel).
- Varje gång du öppnar en ny flaska ska du droppa en droppe bort från ögat för att aktivera flaskan.

#### **Gör så här:**

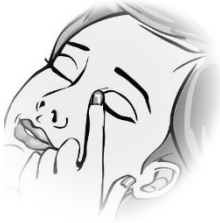
1. Håll i flaskan strax under korken och vrid korken för att öppna flaskan. Vidrör ingenting med flaskspetsen för att undvika att lösningen kontamineras.



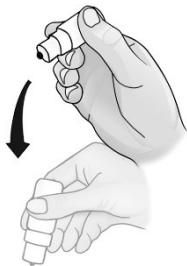
2. Luta huvudet bakåt och håll flaskan ovanför ögat.
3. Dra ner det nedre ögonlocket och blicka uppåt. Tryck lätt i mitten på flaskan och låt en droppe falla i ögat. Observera att det kan ta ett par sekunder innan droppen kommer ut efter att du tryckt på flaskan. Tryck inte för hårt.



4. Stäng ögat och tryck med ett finger i den inre ögonvrån i ungefär två minuter. På så sätt undviker du att lösningen kommer ut i resten av kroppen.



5. Upprepa anvisningarna 2–4 för att droppa en droppe i det andra ögat också om läkaren har berättat att du ska göra så. Ibland behöver endast ett öga behandlas och läkaren säger till om detta gäller dig och vilket öga som ska behandlas.
6. Efter varje användning och innan du skruvar på korken skaka flaskan nedåt en gång utan att röra vid droppspetsen för att avlägsna all vätska som eventuellt blivit kvar på spetsen. Detta är nödvändigt för att följande droppar ska kunna droppas.



7. Torka bort all lösning som eventuellt hamnat på huden runt ögat.
8. Efter att hållbarhetstiden gått ut efter 2 månader kommer det att finnas lite COSOPT sine kvar i flaskan. Försök inte använda mängden som blir kvar i flaskan efter att du har fullföljt behandlingen. Använd inte ögondropparna mer än 2 månader efter första öppnandet av flaskan.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Santen Oy, Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finland

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35108

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 5 juli 2018

Datum för den senaste förnyelsen: 26 mars 2023

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.3.2023