RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

COSOPT, 20 mg/5 mg/ml silmatilgad, lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 22,26 mg dorsolamiidvesinikkloriidi (vastab 20 mg dorsolamiidile) ja 6,83 mg timoloolmaleaati (vastab 5 mg timoloolile).
INN. *Dorzolamidum/Timololum*

Teadaolevat toimet omav abiaine
Bensalkooniumkloriid 0,075 mg/ml

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Silmatilgad, lahus.
Selge, värvitu kuni peaaegu värvitu, kergelt viskoosne lahus, mille pH on 5,5...5,8 ja osmolaarsus 242...323 mosm/l.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kõrgenenud silmasisese rõhu ravi avatudnurga glaukoomi või pseudoeksfoliatiivse glaukoomiga patsientidel, kui monoteraapia lokaalse beetablokaatoriga ei ole olnud piisav.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine
Tavaline annus on üks tilk COSOPTi haige(te)sse silma(desse) (konjunktivaalkotti) kaks korda ööpäevas.

Kasutades COSOPTi koos mõne teise lokaalselt manustatava silmaravimiga, peab nende manustamise vahe olema vähemalt 10 minutit.

Patsienti tuleb juhendada, et ta peseks enne ravimi kasutamist käsi ning väldiks pudeli otsa kokkupuudet silma või selle ümbrusega.

Samuti tuleb patsiendile selgitada, et silmalahuse ebaõigel käsitsemisel võib see infitseeruda levinud bakteritega, mis teadaolevalt põhjustavad silmapõletikke. Infitseeritud silmalahuse kasutamine võib põhjustada tõsist silmakahjustust ja sellele järgnevat nägemiskaotust.

Patsientidele tuleb õpetada COSOPTi silmalahuse pudeli (OCUMETER PLUS) õiget käsitsemist.

Manustamisviis
1. Enne ravimi kasutamist esimesel korral veenduge, et pudeli kaelal olev turvariba on terve. Pudeli ja korgi vahel olev tühimik on avamata pudelil normaalne.
2. Kõigepealt peske oma käed ja siis tõmmake ära turvariba, et vabastada kork.

3. Pudeli avamiseks keerake korki nooltega näidatud suunas. Ärge eemaldage korki pudelilt otse üles tõmmates, sest selle tagajärjel ei tööta tilguti korralikult.
4. Kallutage pea tahapoole ja tõmmake alumine silmalaug kergelt allapoole, nii et moodustuks "tasku" alumise silmalau ja silmamuna vahele.
5. Vastavalt arstilt saadud juhistele pöörake pudel põhjaga ülespoole ja suruge kergelt pöidla ning nimetissõrmega „sõrmede vajutuskohale" kuni silma vabaneb üks tilk lahust. ÄRGE PUUDUTAGE TILGUTI OTSIKUGA SILMA EGA SILMALAUGU.
6. Pisarakanali kinnisurumine või silmalaugude sulgemine 2 minutiks vähendab süsteemset imendumist. See võimaldab vähendada süsteemseid kõrvaltoimed ja tugevdada ravimi lokaalset toimet.
7. Kui ravimi tilgutamine on raskendatud pärast pudeli esmast avamist, pange kork pudelile tagasi ja keerake see kinni (ärge üle keerake). Seejärel keerake kork lahti nooltega näidatud suunas.
8. Korrake punkte 4 ja 5 ka teise silmaga, kui arst on teid nii juhendanud.
9. Pärast kasutamist keerake kork pudelile, nii et see puutuks pudeliga tihedalt kokku. Pärast sulgemist peab korgi vasakul poolel olev nool olema kohakuti pudeli sildi vasakul poolel oleva noolega. Ärge keerake korki üle, sest see võib kahjustada pudelit ja korki.
10. Tilguti otsa ehitus tagab, et väljub üks tilk. Seega ÄRGE suurendage tilguti otsas olevat avaust.
11. Kui te olete kõik annused ära kasutanud, jääb natuke ravimit pudelisse järele. Ärge sellepärast muretsege, sest pudelisse on lisatud suurem kogus COSOPTi ja te saate manustada kogu arsti poolt määratud COSOPTi annuse. Ärge püüdke väljutada pudelisse jäänud ravimilahust.

Lapsed
Ravimi efektiivsus lastel ei ole tõestatud.
Ravimi ohutus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud (teave ravimi ohutuse kohta lastel vanuses ≥ 2 ja < 6 eluaasta: vt lõik 5.1).

4.3 Vastunäidustused

COSOPT on vastunäidustatud patsientidele, kellel on:
- äge hingamisteede haigus, sealhulgas bronhiaalastma või varem põetud bronhiaalastma või raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus;
- siinusbradükardia; siinussõlme nõrkuse sündroom; sinuatriaalblokaad; II või III astme atrioventrikulaarne blokaad, mille kontrollimiseks ei ole paigaldatud südamestimulaatorit; kliiniliselt väljendunud südamepuudulikkus; kardiogeenne šokk;
- raske neerupuudulikkus (kreatiniinikliirens < 30 ml/min) või hüperkloreemiline atsidoos;
- ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ülaltoodu põhineb ravimi üksikute komponentide omadustel ja ei ole spetsiifiline sellele kombinatsioonile.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kardiovaskulaarsed ja respiratoorsed reaktsioonid
Nagu teised lokaalselt manustatavad silmaravimid, imendub timolool süsteemselt. Beetaadrenergilise komponendi timolooli tõttu võivad esineda sama tüüpi kardiovaskulaarsed, kopsude ja muud kõrvaltoimed nagu süsteemsetel beetaadrenoblokaatoritel. Ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus pärast lokaalselt manustatava silmaravimi kasutamist on madalam kui süsteemse manustamise korral. Teave süsteemse imendumise vähendamise kohta: vt lõik 4.2.

Südame häired
Kardiovaskulaarsete haiguste (näiteks südame isheemiatõbi, Prinzmetali stenokardia ja südamepuudulikkus) ja madala vererõhuga patsientidel tuleb hoolikalt hinnata beetablokaatorite ravi kasu ja kaaluda ravi muude toimeainetega. Kardiovaskulaarsete haigustega patsiente tuleb jälgida haiguste süvenemise sümptomite ja kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

Negatiivse toime tõttu juhteajale tohib beetablokaatoreid I astme südameblokaadiga patsientidele manustada ainult ettevaatusega.

Vaskulaarsed häired
Raskete perifeersete vereringehäiretega (näiteks raskekujuline Raynaud' tõbi või sündroom) patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Respiratoorsed häired
Pärast mõnede silma manustatavate beetablokaatorite kasutamist on kirjeldatud hingamiselundite reaktsioone, sealhulgas surma bronhospasmi tõttu astmaga patsientidel.

COSOPTi tuleb manustada ettevaatusega kerge/mõõduka kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidele ja ainult siis, kui võimalik kasu kaalub üles võimaliku riski.

Maksakahjustus
Seda ravimpreparaati ei ole maksakahjustusega haigetel uuritud, mistõttu seda tuleb neile patsientidele manustada ettevaatusega.

Immunoloogia ja ülitundlikkus
Sarnaselt teistele lokaalselt manustatavatele silmaravimitele võib antud ravimpreparaat imenduda süsteemselt. Dorsolamiid sisaldab sulfoonamiidrühma, mida leidub ka sulfoonamiidides. Lokaalsel manustamisel võivad seetõttu esineda sama tüüpi kõrvaltoimed, sealhulgas rasked nahareaktsioonid nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalnekrolüüs, nagu sulfoonamiididе süsteemsel manustamisel. Kui ilmnevad tõsised kõrvaltoimed või ülitundlikkusreaktsioonid, tuleb ravimi kasutamine lõpetada.

Selle ravimpreparaadi kasutamisel on täheldatud dorsolamiidvesinikkloriidi silmatilkadega kirjeldatud lokaalsete kõrvaltoimete teket. Selliste reaktsioonide esinemisel tuleb kaaluda ravi katkestamist selle ravimpreparaadiga.

Patsiendid, kellel on esinenud atoopiat või rasket anafülaktilist reaktsiooni erinevate allergeenide suhtes, võivad beetablokaatorite kasutamise ajal olla tundlikumad nende allergeenidega korduva kokkupuute suhtes ja võivad halvasti reageerida tavalistele adrenaliini annustele, mida kasutatakse anafülaktiliste reaktsioonide raviks.

Ravimite koostoimed
Kui patsient saab juba süsteemset beetablokaatorit, võib timolooli manustamisel suureneda süsteemsete beetablokaatorite toime või toime intraokulaarsele rõhule. Nendel patsientidel tuleb hoolikalt jälgida ravivastust. Kahe lokaalselt manustatava beetaadrenoblokaatori kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Dorsolamiidi ja suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitorite samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

Ravi katkestamine
Sarnaselt süsteemsetele beetaadrenoblokaatoritele, tuleb ravi katkestamise vajadusel timolooli sisaldavaid silmaravimeid südame isheemiatõvega patsientidel jätta ära järk-järgult.

Beetablokaatorite lisatoimed

Hüpoglükeemia/diabeet
Kuna beetablokaatorid võivad varjata ägeda hüpoglükeemia nähte ja sümptomeid, tuleb spontaanse hüpoglükeemia ja labiilse diabeediga patsientidele manustada beetablokaatoreid ettevaatusega.

Beetablokaatorid võivad varjata ka hüpertüreoosi nähte. Beetablokaatorite järsk ärajätmine võib põhjustada sümptomite halvenemist.

Sarvkesta haigused
Silma manustatavad beetablokaatorid võivad põhjustada silmade kuivust. Sarvkesta haigustega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Kirurgiline anesteesia
Oftalmoloogilised beetablokaatorid võivad blokeerida süsteemsete beetaagonistide, näiteks adrenaliini toimet. Anestesioloogi tuleb teavitada, kui patsient kasutab timolooli.

Ravi beetaadrenoblokaatoritega võib ägestada raskekujulise müasteenia sümptomeid.

Karboanhüdraasi inhibeerimisega kaasnevad lisatoimed
Ravi suukaudsete karboanhüdraasi inhibiitoritega on seostatud kusekivitõve tekkega happe-leelise tasakaalu häirumise tagajärjel, seda eelkõige patsientidel, kellel on varasem neerukivide esinemine anamneesis. Kuigi selle ravimpreparaadi kasutamise ajal ei ole täheldatud happe-leelise tasakaaluhäireid, on harvadel juhtudel teatatud neerukivitõve tekkest. Kuna COSOPT sisaldab lokaalselt manustatavat karboanhüdraasi inhibiitorit, mis imendub süsteemselt, võib varasemas anamneesis neerukivitõbe põdenud patsientidel olla selle ravimpreparaadi kasutamise ajal suurem risk neerukivitõve tekkeks.

Muud
Ägeda suletudnurga glaukoomi ravi nõuab lisaks silmasisese rõhu langetamisele ka terapeutilist sekkumist. Seda ravimpreparaati ei ole uuritud ägeda suletudnurga glaukoomi ravis.

Krooniliste sarvkesta defektidega ja/või intraokulaarse operatsiooni läbiteinud patsientidel on dorsolamiidi kasutamisel teatatud sarvkesta turse ja pöördumatu sarvkesta dekompensatsiooni tekkest. Madala endoteelirakkude arvuga patsientidel on suurenenud sarvkesta turse tekkerisk. Sellistele patsientidele tuleb COSOPTi määrata ettevaatusega.

On teatatud ka sarvkesta irdumisest filtratsiooniprotseduuride järgselt seoses vesivedeliku produktsiooni pärssivate ravimite (näiteks timolool, atsetasolamiid) manustamisega.

Sarnaselt teiste glaukoomivastaste ravimite kasutamisele on osadel patsientidel pikaajalise ravi korral timoloolmaleaadi silmapreparaatidega teatatud ravimi toime nõrgenemisest. Siiski ei ole kliinilistes uuringutes, kus 164 patsienti kasutas ravimit vähemalt kolm aastat, täheldatud olulisi erinevusi silmasisese rõhu keskmiste näitajate osas pärast algset stabiliseerumist.

Kontaktläätsede kasutamine
See ravimpreparaat sisaldab säilitusainena bensalkooniumkloriidi, mis võib põhjustada silmaärritust. Kontaktläätsed tuleb eemaldada enne ravimi silma tilgutamist ja mitte tagasi panna enne 15 minuti möödumist. Bensalkooniumkloriid muudab pehmete kontaktläätsede värvust.

Lapsed
Vt lõik 5.1.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Spetsiifilisi ravimite koostoime uuringuid ei ole COSOPTiga läbi viidud.

Kliinilistes uuringutes ei tekkinud kõrvaltoimeid, kui kasutati seda ravimpreparaati koos järgmiste suukaudselt manustatavate ravimitega: AKE inhibiitorid, kaltsiumikanali blokaatorid, diureetikumid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, sealhulgas atsetüülsalitsüülhape ja hormoonid (näiteks östrogeenid, insuliin, türoksiin).

Beetablokaatori silmalahuse samaaegsel manustamisel koos suukaudsete kaltsiumikanali blokaatorite, katehhoolamiine väljaviivate ravimite või beetaadrenoblokaatorite, antiarütmikumide (sealhulgas amiodaroon), südameglükosiidide, parasümpatomimeetikumide, guanetidiini, narkootiliste ainete ja monoaminooksüdaasi inhibiitoritega võib esineda aditiivset toimet, mille tagajärjel võivad tekkida hüpotensioon ja/või väljendunud bradükardia.

CYP2D6 inhibiitorite (näiteks kinidiin, fluoksetiin, paroksetiin) ja timolooli kombineerimisel on kirjeldatud süsteemse beetablokaadi tugevnemist (näiteks südame löögisageduse aeglustumine, depressioon).

Kuigi COSOPT üksinda mõjutab pupilli suurust vähesel määral või üldse mitte, on silma manustatavate beetablokaatorite ja adrenaliini (epinefriin) kooskasutamisel aeg-ajalt kirjeldatud müdriaasi teket.

Beetaadrenoblokaatorid võivad suurendada antidiabeetiliste ravimite hüpoglükeemilist toimet.

Suukaudsete beetaadrenoblokaatorite manustamisel võib klonidiinravi lõpetamisele järgneda tagasilöögiefektina tekkinud hüpertensiooni süvenemine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus
COSOPTi ei tohi raseduse ajal kasutada.

Dorsolamiid
Ravimi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt kliinilisi andmeid. Küülikutel põhjustas dorsolamiid emasloomale toksilistes annustes teratogeenset toimet (vt lõik 5.3).

Timolool
Timolooli kasutamise kohta rasedatel naistel ei ole piisavalt andmeid. Timolooli ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud kui ravimi kasutamine on hädavajalik. Teave süsteemse imendumise vähendamise kohta: vt lõik 4.2.

Epidemioloogilised uuringud ei ole näidanud väärarengut põhjustavat toimet, kuid on ilmnenud emakasisese kasvu pidurdumise risk, kui beetablokaatoreid manustatakse suukaudselt. Lisaks on vastsündinutel täheldatud beetablokaadi nähte ja sümptomeid (näiteks bradükardia, hüpotensioon, respiratoorne distress ja hüpoglükeemia), kui beetablokaatoreid on manustatud sünnituseni. Kui seda ravimpreparaati manustatakse kuni sünnituseni, tuleb vastsündinut esimestel elupäevadel hoolikalt jälgida.

Imetamine
Ei ole teada, kas dorsolamiid eritub rinnapiima. Lakteerivatel rottidel vähendas dorsolamiidi manustamine järglaste kaaluiivet. Beetablokaatorid erituvad rinnapiima. Silmatilkades oleva timolooli terapeutiliste annuste korral ei ole tõenäoline, et rinnapiima erituks piisavalt palju ainet, et põhjustada imikul beetablokaadi kliinilisi sümptomeid. Teave süsteemse imendumise vähendamise kohta: vt lõik 4.2.
Kui ravi COSOPTiga on vajalik, ei ole imetamine soovitatav.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. COSOPTi võimalikud kõrvaltoimed (näiteks hägune nägemine) võivad mõnedel patsientidel mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilises uuringus COSOPTiga esinesid kõrvaltoimed, mis olid varem teada dorsolamiidvesinikkloriidi ja/või timoloolmaleaadi kohta.

Kliinilistes uuringutes raviti COSOPTiga 1035 patsienti. Ligikaudu 2,4% kõikidest haigetest katkestas ravi lokaalsete kõrvaltoimete tõttu silmas. Ligikaudu 1,2% kõikidest patsientidest katkestas ravi lokaalsete, ilmselt allergiliste või ülitundlikkusreaktsioonide tõttu silmas (näiteks silmalau põletik ja konjunktiviit).

Nagu ka teised lokaalselt manustatavad silmaravimid, imendub timolool süsteemsesse vereringesse. See võib põhjustada sarnaseid kõrvaltoimeid, mida põhjustavad süsteemsed beetablokaatorid. Süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus pärast lokaalselt manustatava silmaravimi kasutamist on madalam kui pärast ravimi süsteemset manustamist.

Kliiniliste uuringute käigus ja turuletulekujärgselt on COSOPTi või ühe selles sisalduva toimeainega seoses teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

(Väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)).

Organ-süsteemi klass (MedDRA)	**Ravim**	**Väga sage**	**Sage**	**Aeg-ajalt**	**Harv**	**Teadmata****
Immuun-süsteemi häired	COSOPT				süsteemsete allergiliste reaktsioonide nähud ja sümptomid, sealhulgas angioödeem, urtikaaria, sügelus, lööve, anafülaksia	
	timolool-maleaadi silmatilgad, lahus				allergiliste reaktsioonide nähud ja sümptomid, sealhulgas angioödeem, urtikaaria, lokaalne ja üldine lööve, anafülaksia	sügelus
Ainevahetus- ja toitumis-häired	timolool-maleaadi silmatilgad, lahus					hüpo-glükeemia
Psühhiaat-rilised häired	timolool-maleaadi silmatilgad, lahus			depressioon*	unetus*, õudus-unenäod*, mälukaotus	
Närvisüsteemi häired	dorsolamiid-vesinikkloriidi silmatilgad, lahus		peavalu*		pearinglus*, paresteesia*	
	timolool-maleaadi silmatilgad, lahus		peavalu*	pearinglus*, minestus*	paresteesia*, *myasthenia gravis'e* nähtude ja sümptomite ägenemine, libiido langus*, tserebrovasku-laarne juhtum*, ajuisheemia	

Organ-süsteemi klass (MedDRA)	Ravim	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata**
Silma kahjustused	COSOPT	kipitus- ja torkimistunne	konjunktiviit, hägune nägemine, sarvkesta erosioon, silma sügelemine, pisaravool			
	dorsolamiid-vesinikkloriidi silmatilgad, lahus		silmalau-põletik*, silmalau ärritus*	iridotsükliit*	ärritus, sealhulgas punetus*, valu*, koorikute teke silma-laugudele*, mööduv müoopia (mis möödus ravi katkestamisel), sarvkesta turse*, okulaarne hüpotoonia*, võrkkesta irdumine (filtratsioon-kirurgia järgselt)*	
	timolool-maleaadi silmatilgad, lahus		silmaärrituse nähud ja sümp-tomid, sealhulgas blefariit*, keratiit*, sarvkesta tundlikkuse vähenemine ja silmade kuivus*	nägemishäired, sealhulgas refraktiivsed muutused (osadel juhtudel seoses miootikumi ärajätmisega)*	lauvaje, kaheli-nägemine, võrkkesta irdumine filtratsioon-kirurgia järgselt* (vt lõik 4.4)	sügelus, pisaravool, punetus, hägune nägemine, sarvkesta erosioon
Kõrva ja labürindi kahjustused	timolool-maleaadi silmatilgad, lahus				tinnitus*	
Südame häired	timolool-maleaadi silmatilgad, lahus			bradükardia*	valu rindkeres*, südame-pekslemine*, tursed*, arütmia*, südame pais-puudulikkus*, südame-seiskus*, südame-blokaad	atrioventriku-laarne blokaad, südame-puudulikkus
Vaskulaarsed häired	timolool-maleaadi silmatilgad, lahus				hüpotensioon*, klaudikatsioon, Raynaud' fenomen*, käte ja jalgade külmetamine*	

Organ-süsteemi klass (MedDRA)	Ravim	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata**
Respiratoor-sed, rindkere ja mediastii-numi häired	COSOPT		sinusiit		hingeldus, hingamis-puudulikkus, nohu, harva bronhospasm	
	dorsolamiid-vesinikkloriidi silmatilgad, lahus				ninaverejooks*	
	timolool-maleaadi silmatilgad, lahus			düspnoe*	bronhospasm (põhiliselt olemasoleva bronho-spastilise haigusega patsientidel)*, hingamis-puudulikkus, köha*	
Seedetrakti häired	COSOPT	Maitsetundlik-kuse muutused				
	dorsolamiid-vesinikkloriidi silmatilgad, lahus		iiveldus*		kurguärritus, suukuivus*	
	timolool-maleaadi silmatilgad, lahus			iiveldus*, düspepsia*	kõhulahtisus, suukuivus*	düsgeuusia, kõhuvalu, oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	COSOPT				kontakt-dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs	
	dorsolamiid-vesinikkloriidi silmatilgad, lahus				lööve*	
	timolool-maleaadi silmatilgad, lahus				alopeetsia*, psoriasiformne nahalööve või psoriaasi ägenemine*	nahalööve
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	timolool-maleaadi silmatilgad, lahus				süsteemne erütematoosne luupus	müalgia
Neerude ja kuseteede häired	COSOPT			kusekivitõbi		
Reproduktiiv-se süsteemi ja rinnanäärme häired	timolool-maleaadi silmatilgad, lahus				Peyronie' tõbi*, libiido langus	seksuaal-funktsiooni häired
Üldised häired ja manustamis-koha reaktsioonid	dorsolamiid-vesinikkloriidi silmatilgad, lahus		asteenia/ väsimus*			
	timolool-maleaadi silmatilgad, lahus			asteenia/ väsimus*		

* Neid kõrvaltoimeid kirjeldati ka COSOPTi turuletulekujärgsel kasutamisel.
** Täiendavad kõrvaltoimed, mida on täheldatud silma manustatavatel beetablokaatoritel ja mis võivad tekkida ka COSOPTiga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad andmed juhusliku või tahtliku COSOPTi suukaudse manustamisega seotud üleannustamise kohta inimeste poolt.

Sümptomid
On teatatud tahtmatust timoloolmaleaadi silmalahuse üleannustamisest, mille tulemusena ilmnesid beetaadrenoblokaatoritele omased süsteemsed nähud, nagu pearinglus, peavalu, hingeldus, bradükardia, bronhospasm ja südameseiskus. Dorsolamiidi üleannustamise korral kõige sagedamini esinevateks oodatavateks sümptomiteks on elektrolüütide tasakaaluhäired, atsidoos ja võimalikud kesknärvisüsteemi nähud.

Inimese poolt dorsolamiidvesinikkloriidi tahtliku või tahtmatu üleannustamise kohta on saadaval ainult piiratud andmed. Suukaudse manustamise järgselt on kirjeldatud somnolentsust. Lokaalse manustamisega seoses on teatatud järgmisi sümptomeid: iiveldus, pearinglus, peavalu, väsimus, ebatavalised unenäod ja düsfaagia.

Ravi
Ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Jälgida tuleb seerumi elektrolüütide (eriti kaalium) ja vere pH väärtusi. Uuringud on näidanud, et timolool ei ole kergesti dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: glaukoomivastased preparaadid ja miootikumid, beetablokaatorid; ATC-kood: S01ED80

Toimemehhanism
COSOPT koosneb kahest toimeainest – dorsolamiidvesinikkloriidist ja timoloolmaleaadist. Mõlemad toimeained langetavad kõrgenenud silmasisest rõhku vesivedeliku sekretsiooni vähendamise teel, tehes seda erinevate mehhanismide kaudu.

Dorsolamiidvesinikkloriid on tugev karboanhüdraas-II-inhibiitor. Karboanhüdraasi inhibeerimise tulemusena silma ripsjätketes väheneb vesivedeliku produktsioon, aeglustub arvatavasti bikarbonaatioonide moodustumine, millele järgneb naatriumi ja vedeliku transpordi vähenemine. Timoloolmaleaat on mitteselektiivne beetaadrenoblokaator. Timoloolmaleaadi silmasisest rõhku alandava toime täpne mehhanism ei ole käesolevaks hetkeks täiesti selge, kuigi üks uuring fluorestsiiniga ja tonograafilised uuringud viitavad sellele, et peamine toime võib olla seotud vesivedeliku produktsiooni vähendamisega. Osades uuringutes on aga täheldatud ka vesivedeliku äravoolu kerget paranemist. Nende kahe aine kombinatsioonil on aditiivne toime silmasisese rõhu langetamisel, võrreldes sellega, kui neid manustada eraldi preparaatidena.

Pärast lokaalset manustamist langetab see ravimpreparaat kõrgenenud silmasisest rõhku, olenemata sellest, kas see on seotud glaukoomiga või mitte. Silmasisese rõhu tõus on nägemisnärvi kahjustuse ja glaukoomist põhjustatud vaatevälja kaotuse patogeneesis peamine riskifaktor. See ravimpreparaat

langetab silmasisest rõhku, omamata miootikumidele sarnaseid kõrvaltoimeid nagu hämaras nägemise häired, akommodatsioonispasm ja pupilli ahenemine.

Farmakodünaamilised toimed
Kliinilised toimed
Kuni 15 kuud kestnud kliinilistes uuringutes manustati kas ainult COSOPTi kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul enne magamaheitmist) või 0,5% timolooli ja 2,0% dorsolamiidi eraldi kombinatsiooni glaukoomi või silmasisese hüpertensiooniga patsientidele, kellele nende ravimite koosmanustamine oli näidustatud. Uuringus võrreldi nende preparaatide silmasisest rõhku langetavat toimet. Uuring hõlmas nii ravimata patsiente kui ka timolooli monoteraapiaga mitte kontrolli all olevaid patsiente. Enamik patsientidest enne kliinilisse uuringusse kaasamist sai monoteraapiat lokaalse beetaadrenoblokaatoriga. Kombineeritud andmete analüüsil ilmnes, et manustatuna kaks korda ööpäevas COSOPTi on silmasisest rõhku langetav toime suurem kui monoteraapiana kasutatud 2%-l dorsolamiidil manustatuna kolm korda ööpäevas või 0,5%-l timoloolil manustatuna kaks korda ööpäevas. COSOPTi silmasisest rõhku langetav toime manustatuna kaks korda ööpäevas on võrdväärne dorsolamiidi ja timolooli eraldi koosmanustamisele kaks korda ööpäevas. COSOPTi silmasisest rõhku langetavat toimet manustamisel kaks korda ööpäevas hinnati päeva erinevatel aegadel. Toime ei muutunud ka pikaajalise raviga.

Lapsed
Läbi on viidud 3-kuuline kontrollitud uuring, mille esmane eesmärk oli dokumenteerida dorsolamiidvesinikkloriidi 2% silmalahuse ohutus alla 6 aasta vanustel lastel. Selle uuringu avatud faasis said COSOPTi 30 patsienti vanuses alla 6 ja ≥ 2 eluaasta, kellel ei olnud dorsolamiidi või timolooli monoteraapiaga saavutatud silmasisese rõhu piisavat langust. Ravimi efektiivsus nendel patsientidel ei ole tõestatud. Selles väikeses patsientide rühmas oli kaks korda ööpäevas manustatud COSOPT üldiselt hästi talutav; 19 patsienti osales raviperioodis kuni lõpuni ja 11 patsienti katkestas ravi operatsiooni, ravi muutuse tõttu või muudel põhjustel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Dorsolamiidvesinikkloriid
Erinevalt suu kaudu manustatavatest karboanhüdraasi inhibiitoritest võimaldab dorsolamiidvesinikkloriidi lokaalne manustamine avaldada toimet otse silmas ja seda suhteliselt väikeste annuste juures ja seega ka väiksema süsteemse eksponeeritusega. Kliinilistes uuringutes langes silmasisene rõhk ilma suukaudsetele karboanhüdraasi inhibiitoritele omaste happe-leelise tasakaaluhäirete ja elektrolüütide tasakaalu muutusteta.

Lokaalsel manustamisel imendub dorsolamiid süsteemselt. Et hinnata võimalikku süsteemset karboanhüdraasi inhibeerimist lokaalse manustamise järgselt, mõõdeti toimeaine ja metaboliidi kontsentratsioone erütrotsüütides ja plasmas ning karboanhüdraasi inhibeerimist erütrotsüütides. Kuna dorsolamiid seondub selektiivselt karboanhüdraas-II-ga (KA-II), siis pikaajalisel kasutamisel kumuleerub see erütrotsüütidesse, samal ajal kui plasmas on dorsolamiid sedastatav äärmiselt väikeses kontsentratsioonis. Lähteravim moodustab ainsa metaboliidi – N-desetüüli, mis inhibeerib KA-II vähemal määral kui lähteravim, kuid inhibeerib ka vähemaktiivset isoensüümi karboanhüdraas-I (KA-I). Metaboliit koguneb samuti erütrotsüütidesse, kus see seondub põhiliselt KA-I-ga. Dorsolamiid seondub mõõdukalt plasmavalkudega (ligikaudu 33%). Dorsolamiid eritub peamiselt uriiniga muutumatul kujul; metaboliit eritub samuti uriiniga. Pärast ravimi manustamise lõpetamist elimineerub dorsolamiid erütrotsüütidest mittelineaarselt; algselt langeb toimeaine kontsentratsioon järsult, millele järgneb aeglasem eliminatsiooni faas poolväärtusajaga ligikaudu neli kuud.

Kui dorsolamiidi anti suukaudselt, et jäljendada maksimaalset süsteemset ekspositsiooni pärast pikaajalist lokaalset manustamist, saabus püsikontsentratsioon 13 nädala jooksul. Stabiilses faasis ei leidunud plasmas vabal kujul toimeainet ega tema metaboliiti; KA inhibeerimist oli punalibledes vähem kui oleks seda vaja neerufunktsiooni või hingamishäirete tekkeks. Sarnaseid farmakokineetilisi omadusi täheldati ka pärast dorsolamiidi pikaajalist lokaalset manustamist. Mõnel neerufunktsiooni häirega eakal patsiendil (kreatiniinikliirens 30…60 ml/min) leiti punalibledes metaboliidi kõrgemaid

kontsentratsioone, kuid sellega ei seostatud märkimisväärset karboanhüdraasi inhibeerimist ega ka kliiniliselt oluliste süsteemsete kõrvaltoimete teket.

Timoloolmaleaat
Kliinilises uuringus määrati toimeaine kontsentratsiooni plasmas kuuel patsiendil pärast 0,5% timoloolmaleaadi silmatilkade lokaalset manustamist kaks korda ööpäevas. Keskmine plasmakontsentratsioon pärast hommikust manustamist oli 0,46 nanogrammi/ml ja pärast õhtust manustamist 0,35 nanogrammi/ml.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ravimi üksikute toimeainete okulaarne ja süsteemne ohutusprofiil on hästi tõestatud.

Dorsolamiid
Küülikutel oli emasloomale toksiliste dorsolamiidi annuste manustamine seotud metaboolse atsidoosi ja lülikehade väärarengute tekkega.

Timolool
Loomkatsetes ei ole ilmnenud teratogeenset toimet.

Loomkatsetes ei esinenud silmas lokaalseid kõrvaltoimeid dorsolamiidvesinikkloriidi ning timoloolmaleaadi silmalahuse monoteraapia ega dorsolamiidvesinikkloriidi ja timoloolmaleaadi koosmanustamise korral. *In vivo* ja *in vitro* uuringud mõlema toimeainega ei ole viidanud mutageensele toimele. Seetõttu puudub COSOPTi raviannuste manustamisel märkimisväärne risk inimese ohutusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensalkooniumkloriid
Hüdroksüetüültselluloos
Mannitool (E421)
Naatriumtsitraat (E331)
Naatriumhüdroksiid (E524) pH kohandamiseks
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.
COSOPTi ei tohi kasutada kauem kui 28 päeva pärast ravimpudeli esmast avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida pudel välispakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Silmalahuse pudel (OCUMETER Plus) on valmistatud läbipaistvast kõrgtihedast polüetüleenist. Pudelil on hermeetiline tilguti, elastselt vetruvate külgedega ala, millele vajutades saab ravimit tilgutada ja kaheosaline kork. Kaheosaline kork torkab tilgutisse augu pudeli kasutamisel esimesel korral, see auk lukustub korgi peale keeramisel ja kasutamise ajaks moodustub üheosaline kork.

Pudelil on turvariba, millelt on näha, kas pudel on juba avatud. OCUMETER Plus silmalahuse pudel sisaldab 5 ml lahust.

COSOPT on saadaval järgmistes pakendi suurustes:
1 x 5 ml (üksik 5 ml pudel)
3 x 5 ml (üksikud 5 ml pudelid)
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Merck Sharp & Dohme OÜ
A. H. Tammsaare tee 47
11316 Tallinn
Eesti Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBER

282199

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28/10/1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.09.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014.