

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

COSOPT sine 20 mg/ml + 5 mg/ml, augndropar, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Í hverjum ml eru 22,26 mg af dorzólamiðhýdróklóríði, sem samsvarar 20 mg af dorzólamiði og 6,83 mg af tímólólmaleati, sem samsvarar 5 mg af tímólóli.

Einn dropi (u.þ.b. 0,03 ml) inniheldur u.þ.b. 0,6 mg af dorzólamiði og 0,15 mg af tímólóli. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Augndropar, lausn

Tær, litarlaus til nær litarlaus og örlítið seigfljótandi lausn, svo að segja laus við sýnilegar agnir, með pH milli 5,5 og 5,9 og osmólalþéttni 240-325 mOsmól/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ætlað til meðferðar hækkaðs augnþrýstings hjá sjúklingum með gleiðhornsgláku og gleiðhornsgláku með tálflögnun (pseudoxfoliative syndrome) þegar staðbundin meðferð með beta-blokkum eingöngu hefur ekki reynst nægjanleg.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammturinn er einn dropi af COSOPT sine (í slímhúðarfellingu neðra augnloks) í auga/augu tvisvar sinnum á dag.

Ef annað lyf til staðbundinnar notkunar í augu er gefið samhliða, skulu líða a.m.k. 10 mínútur á milli notkunar þess og COSOPT sine.

Þetta lyf er dauðhreinsuð lausn sem inniheldur engin rotvarnarefni.

Benda skal sjúklingum á að þvo sér um hendurnar fyrir notkun og forðast að ílátið snerti augað eða augnumgjörðina, vegna þess að það gæti skaddað augað (sjá notkunarleiðbeiningar).

Einnig skal benda sjúklingum á að ef ekki er farið rétt með augndropa geta þeir mengast af algengum bakteríum, sem geta valdið sýkingum í augum. Alvarlegar skemmdir á augum og sjónskerðing í kjölfar þeirra geta orðið raunin eftir notkun mengaðra augndropa.

Börn

Virgni lyfsins hjá börnum hefur ekki verið staðfest.
Öryggi af notkun lyfsins hjá börnum yngri en 2 ára hefur ekki enn verið staðfest.
Sjá frekari upplýsingar um öryggi hjá börnum ≥ 2 og < 6 ára, sjá kafla 5.1.

Lyfjagjöf

Með því að loka fyrir neftáragöng eða loka augunum í 2 mínútur minnkar altækt frásog. Þetta getur leitt til minni altækra aukaverkana og aukinnar staðbundinnar verkunar.
Upplýsa á sjúklinga um rétta meðhöndlun fjölskammtaflátsins. Sjá kafla 6.6 þar sem fram koma notkunarleiðbeiningar.

4.3 Frábendingar

COSOPT sine er ekki ætlað sjúklingum með:

- auðreitni í öndunarvegi (reactive airway disease), þar með talið astma, eða fyrri sögu um astma eða alvarlega langvinna lungnateppu.
- hægán hjartslátt, heilkenni sjúks sínushnúts, leiðslurof í gáttum, gáttasleglarof af II. og III. gráðu sem ekki er leiðrétt með gangráð, yfirvofandi hjartabilun, hjartalost.
- verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) eða klóríðblóðsýringu.
- ofnæmi fyrir öðru eða báðum virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ofangreindar frábendingar eru byggðar á verkun einstakra innihaldsefna lyfsins, og eru ekki bundnar við þessa ákveðnu efnablöndu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áhrif á hjarta- og æðakerfi og öndunarferi

Eins og við á um önnur augnlyf til staðbundinnar notkunar þá er frásog tímólóls altækt. Vegna beta-adrenvirka innihaldsefnisins tímólóls geta komið fram samskonar aukaverkanir á hjarta/æðar og lungu og aðrar aukaverkanir sambærilegar þeim sem sjást þegar notaðir eru beta-blokkar með altæka (systemic) verkun. Tíðni altækra aukaverkana eftir staðbundna lyfjagjöf í augu er lægri en eftir altæka lyfjagjöf. Til að draga úr altæku frásogi, sjá kafla 4.2.

Hjartasjúkdómar:

Hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma (t.d. kransæðasjúkdóm, Prinzmetal hjartaöng og hjartabilun) og sjúklingum á meðferð við lágþrýstingi skal meta gaumgæfilega hvort veita eigi meðferð með beta-blokkurum og íhuga meðferð með öðrum lyfjum. Fylgjast skal með sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma með tilliti til teikna um versnun þessara sjúkdóma og aukaverkana.

Sjúklingum með gáttasleglarof af fyrstu gráðu má aðeins gefa beta-blokka ef varúðar er gætt, vegna neikvæðra áhrifa á leiðnitíma.

Æðasjúkdómar:

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með verulegar blóðrásartruflanir/-sjúkdóma í útlimum (þ.e.a.s. alvarleg tilfelli Raynauds sjúkdóms eða Raynauds heilkennis).

Öndunarferasjúkdómar:

Greint hefur verið frá viðbrögðum í öndunarferum, þ.m.t. dauðsföllum vegna berkjukrampa hjá sjúklingum með astma, í tengslum við notkun sumra beta-blokka til notkunar í augu.

COSOPT sine skal nota með varúð hjá sjúklingum með væga/miðlungsmikla langvinna lungnateppu (LLT) og eingöngu ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta.

Skert lifrarstarfsemi

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og því skal nota lyfið með varúð hjá slíkum sjúklingum.

Ónæmisfræði og ofnæmi

Eins og á við um önnur augnlyf til staðbundinnar notkunar, getur lyfið frásogast út í blóðið. Dorzólamið inniheldur súlfónamíðhóp, sem einnig kemur fyrir í súlfónamíðum. Aukaverkanir sem koma fram við notkun súlfónamíða til inntöku geta einnig komið fram við staðbundna notkun þeirra, þar með talið alvarleg tilfelli svo sem Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreploshúðþekju (toxic epidermal necrolysis). Ef einkenni um alvarlegar aukaverkanir eða ofnæmi koma fram, skal hætta notkun lyfsins.

Við notkun lyfsins hafa sést staðbundnar aukaverkanir í augum, líkar þeim sem hafa sést við notkun dorzólamiðhýdróklóríð augndropa. Ef slík einkenni koma fram, skal íhuga að hætta meðferð með COSOPT sine.

Sjúklingar með sögu um ofnæmi eða alvarleg bráðaofnæmisviðbrögð við ýmsum ofnæmisvökum, sem nota beta-blokka, geta sýnt meiri ofnæmisviðbrögð við endurtekinni útsetningu fyrir ýmsum ofnæmissvökum og svara hugsanlega ekki þeim skömmtum adrenalíns sem venjulega eru notaðir til meðferðar við bráðaofnæmisviðbrögðum.

Samhliðameðferð

Áhrif á augnþrýsting eða þekkt áhrif altækrar beta-blokkunar kunna að aukast þegar tímólól er gefið sjúklingum sem þegar eru á meðferð með beta-blokkum með altæka verkun. Fylgjast skal náið með viðbrögðum þessara sjúklinga. Ekki er mælt með notkun tveggja beta-adrenvirkra-blokka til staðbundinnar notkunar (sjá kafla 4.5).

Ekki er mælt með notkun dorzólamiðs og kolsýruanhýdrasahemla til inntöku.

Meðferð rofin

Ef þörf er á að stöðva meðferð með tímólólaugndropum hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma skal dregið smám saman úr skömmtun, eins og við stöðvun meðferðar með altækum beta-blokkum til inntöku.

Önnur áhrif beta-blokkunar

Blóðsykurslækkun/sykursýki:

Nota skal beta-blokka með varúð hjá sjúklingum sem hætt er við skyndilegri blóðsykurslækkun og sjúklingum sem eru með sykursýki sem erfitt er að ná stjórn á, vegna þess að beta-blokkar geta dulið teikn og einkenni bráðs blóðsykursfalls.

Beta-blokkar getur einnig dulið einkenni skjaldkirtilsöfvrirni. Skyndileg stöðvun meðferðar með beta-blokkum getur valdið versnun einkenna.

Sjúkdómar í glæru

Beta-blokkandi augnlyf geta valdið augnþurrki. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sjúkdóma í glæru.

Svæfing við skurðaðgerðir

Beta-blokkandi augnlyf geta blokkað altæk áhrif beta-örva, t.d. adrenalíns. Þegar sjúklingar eru á meðferð með tímólóli á að segja svæfingarlækninum frá því.

Meðferð með beta-blokkum getur aukið einkenni vöðvaslensfárs (myasthenia gravis).

Önnur áhrif kolsýruanhýdrasahömlunar

Myndun þvagfærasteina hefur átt sér stað í tengslum við meðferð með kolsýruanhýdrasahemlum til inntöku, vegna truflunar á sýru-basa jafnvægi, einkum og sér í lagi hjá sjúklingum sem áður hafa fengið nýrnasteina. Þó engar truflanir á sýru-basa jafnvægi hafi komið fram í tengslum við COSOPT (með rotvarnarefni) hafa þvagfærasteinar sést, en sjaldan. Enda þótt COSOPT sine sé kolsýruanhýdrasahemill til staðbundinnar notkunar, frásogast það út í blóðið og auknar líkur gætu því verið á myndun þvagfærasteina hjá sjúklingum sem áður hafa fengið nýrnasteina, meðan á meðferð með lyfinu stendur.

Annað

Sjúklingar með bráða þrönghornsgláku þarfnast einnig annarrar meðferðar, auk lyfja sem lækka augnþrýsting. Lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með bráða þrönghornsgláku.

Bjúgur á hornhimnu og óafturkræf vantemprun (decompensation) á hornhimnu hafa komið fram hjá sjúklingum sem hafa langvarandi hornhimnusuþróðing fyrir og/eða hafa gengist undir aðgerðir á auga meðan á notkun dorzólamíðs stóð. Aukin hættu er á glæruþjúg. Gæta skal varúðar við ávísun COSOPT sine hjá þessum sjúklingum.

Greint hefur verið frá æðulosi við notkun lyfja sem draga úr vökvamyndun í augnhólfum (t.d. tímólól, asetazólamíð) eftir fráveituaðgerð (filtration procedure).

Eins og við notkun annarra glákulyfja hefur svörun tímólólmaleataugndropa minnkað við langvarandi notkun hjá sumum sjúklingum. Í klínískum rannsóknum hjá 164 sjúklingum sem fylgst var með í 3 ár sást hins vegar enginn marktækur munur á meðalaugnþrýstingi eftir að jafnvægi hafði náðst í upphafi meðferðar.

Sjúklingar með þekkt snertiofnaemi fyrir silfri eiga ekki að nota þetta lyf, vegna þess að droparnir geta innihaldið leifar af silfri frá lyfjaglasinu.

Notkun augnlinsa

Lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem nota augnlinsur.

Börn

Sjá Kafla 5.1

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Sérstakar rannsóknir á milliverkunum hafa ekki verið gerðar á COSOPT sine.

Í klínískri rannsókn, var lyfið notað í stakskammtaílati samhliða eftirfarandi lyfjum til inntöku, án þess að milliverkanir kæmu fram: ACE-hemlum, kalsíumgangalokum, þvagræsilyfjum, bólgueyðandi lyfjum sem ekki eru sterar þ.m.t. aspiríni og hormónum (s.s. estrógeni, insúlíni og týroxíni).

Möguleiki er á samlegðaráhrifum, sem geta leitt til lækkunar á blóðþrýstingi og/eða verulegs hægs láttar, við notkun beta-blokkandi augnlyfja samhliða kalsíumgangalokum til inntöku, lyfjum við katekólámín-eyðandi lyfjum eða beta-adrenvirkum blokkum til inntöku, lyfjum við hjartsláttartruflunum (þar á meðal amíóðaróni), hjartaglúkósíðum, kólínvirkum lyfjum, gúanídíni, sterkum verkjalyfjum og MAO-hemlum.

Greint hefur verið frá auknum altækum beta-blokkandi áhrifum (t.d. lægri hjartsláttartíðni, þunglyndi) við samsetta meðferð með CYP2D6 hemlum (t.d. kínídíni, flúoxetíni, paroxetíni) og tímólóli.

Þrátt fyrir að COSOPT (með rotvarnarefni) eitt sér hafi lítil sem engin áhrif á stærð sjáaldurs, hefur ljósopsstækkun sést einstaka sinnum sem orsakaðist af samhliðanotkun beta-blokkandi augnlyfja og adrenalíns.

Beta-blokkar geta aukið blóðsykurslækkandi áhrif sykursýkislyfja.

Beta-blokkar til inntöku geta aukið háþrýsting sem komið getur í kjölfar stöðvunar clónidínsmeðferðar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

COSOPT sine á ekki að nota á meðgöngu.

Dorzólamið

Engar fullnægjandi klínískar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um áhrif vegna útsetningar á meðgöngu. Dorzólamið veldur vansköpunaráhrifum við meðgöngueitrunarskammta hjá kanínum (sjá kafla 5.3).

Tímólól

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um notkun tímólóls á meðgöngu. Tímólól á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Til að draga úr altæku frásogi, sjá kafla 4.2.

Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa ekki leitt í ljós venskapandi áhrif en hafa hins vegar sýnt hættu á hægari fósturvexti þegar notaðir eru beta-blokkar til inntöku. Jafnframt hafa sum teikn og einkenni beta-blokkunar (t.d. hægláttur, lágþrýstingur, andnað og blóðsykurslækkun) sést hjá nýburanum þegar beta-blokkar hafa verið notaðir fram að fæðingu. Ef lyfið er notað fram að fæðingu, á að fylgjast vel með nýburanum fyrstu dagana eftir fæðingu.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort dorzólamið skilst út í brjóstamjólk. Þegar mjólkandi rottum var gefið dorzólamið, dró úr þyngdaraukningu afkvæma þeirra.

Beta-blokkar skiljast út í brjóstamjólk. Við meðferðarskammta tímólóls í augndropum er þó ólíklegt að nægilegt magn verði til staðar í brjóstamjólki til þess að valda klínískum einkennum beta-blokkunar hjá ungbarninu. Til þess að draga úr frásogi, sjá kafla 4.2. Ef meðferð með COSOPT sine er nauðsynleg, er ekki mælt með brjóstgjöf.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hugsanlegar aukaverkanir eins og þokusýn geta haft áhrif á aksturshæfni sumra sjúklinga sem og hæfni þeirra til að stjórna vélbúnaði.

4.8 Aukaverkanir

Í klínískum rannsóknum á COSOPT án rotvarnarefna í stakskammtafláti hafa aukaverkanir verið í samræmi við þær sem greint hefur verið frá við notkun COSOPT með rotvarnarefni, dorzólamiðhýdróklóríðs og/eða tímólólmaleats.

Í klínískum rannsóknunum fengu 1.035 sjúklingar COSOPT (með rotvarnarefni). Um það bil 2,4 % allra sjúklinganna hættu meðferð með COSOPT (með rotvarnarefni) vegna staðbundinna aukaverkana í augum. Um það bil 1,2 % allra sjúklinganna hættu meðferðinni vegna staðbundinna aukaverkana sem bentu til ofnæmis (eins og augnlokabólga og augnslímhúðarbólga).

COSOPT án rotvarnarefna hefur reynst hafa sama öryggismynstur og rotvarið COSOPT með rotvarnarefni í tvíblindri, fjölskammta, samhliða samanburðarrannsókn með endurteknum skömmtum.

Eins og við á um önnur augnlyf til staðbundinnar notkunar, frásogast tímólól út í blóðrásina. Þetta getur valdið aukaverkunum sem koma fram við notkun altækra beta-blokka. Tíðni altækra aukaverkana eftir staðbundna notkun er lægri en eftir altæka notkun.

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum annað hvort í klínískum rannsóknum eða við notkun eftir markaðssetningu á COSOPT án rotvarnarefna eða einu innihaldsefna þess:

[Mjög algengar: ($\geq 1/10$). Algengar: ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Sjaldgæfar: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Mjög sjaldgæfar: ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$). Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)]

Flokkun eftir líffærum (MedDRA)	Lyfjaform	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt**
Ónæmiskerfi	<u>COSOPT án rotvarnarefna</u>				teikn og einkenni útbreiddra ofnæmisviðbragða þ.m.t. ofnæmisbjúgur, ofsakláði, kláði, bráðaofnæmi	
	<u>Tímólólmaleat augndropar, lausn</u>				teikn og einkenni ofnæmisviðbragða þ.m.t. ofnæmisbjúgur, ofsakláði, staðbundin og útbreidd útbrot, bráðaofnæmi	ofsakláði
Efnaskipti og næring	<u>Tímólólmaleat augndropar, lausn</u>					blóðsykurslækkun
Geðræn vandamál	<u>Tímólólmaleat augndropar, lausn</u>			þunglyndi*	svefnleysi*, martraðir*, minnisleysi	ofskynjun
Taugakerfi	<u>Dorzólamíð-hýdróklóríð augndropar, lausn</u>		höfuðverkur*		sundl*, náladofi*	
	<u>Tímólólmaleat augndropar, lausn</u>		höfuðverkur*	sundl*, yfirlið*	náladofi*, aukin einkenni vöðvaslensfárs, minnkuð kynhvöt*, heilaslag*, blóðþurrð í heila	

Augu	<u>COSOPT án rotvarnarefna</u>	sviði og stingir	tárubólga, þokusýn, fleiður á glæru, kláði í augum, táraflæði			
	<u>Dorzólamið-hýdróklóríð augndropar, lausn</u>		bólga í augnlokum*, erting í augnlokum*	litu- og brárkleggja-bólga*(irid o-cyclitis)	erting þ.m.t. roði*, verkur*, hrúður-myndun á augnlokum*, tímabundin nærsýni (sem hvarf þegar meðferð var hætt), glærubjúgur*, augnslekja*, æðulos (í kjölfar fráveitu-aðgerðar)*	tilfinning um aðskotahlut í auga
	<u>Tímólólmaleat augndropar, lausn</u>		teikn og einkenni ertingar í auga þ.m.t. hvarma-bólga*, glærubólga*, minnkuð tilfinning í glæru, og augnþurrkur*	Sjón-truflanir þ.m.t. ljósbrots-breytingar (í sumum tilvikum vegna stöðvunar ljósops-þrengjandi meðferðar)*	lokbrá, tvísýni, æðulos í kjölfar fráveitu-aðgerðar* (sjá „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun 4.4)	kláði, táraflóð, roði, þokusýn, fleiður á hornhimnu
Eyru og vöfundarhús	<u>Tímólólmaleat augndropar, lausn</u>				eyrnasuð*	
Hjarta	<u>Dorzólamið-hýdróklóríð augndropar, lausn</u>					hjartsláttar-ónot, hraðtaktur
	<u>Tímólólmaleat augndropar, lausn</u>			hægsláttur*	Brjóst-verkur*, hjartsláttar-ónot*, bjúgur*, hjartsláttar-truflanir*, skert hjartastarf-semi*, hjartastopp*, leiðnirof í hjarta	Gáttaslegla-rof, hjartabilun
Æðar	<u>Dorzólamið-hýdróklóríð</u>					háþrýstingur

	<u>augndropar, lausn</u>					
	<u>Tímólmaleat augndropar, lausn</u>				Lág-þrýstingur*, blóðþurrðarhelti, Raynauds heilkenni*, hand- og fót kuldi*	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<u>COSOPT án rotvarnarefna</u>		skútabólga		mæði, öndunarbílun, nefslímubólga, mjög sjaldan berkjukrampi	
	<u>Dorzólamíð-hýdróklóríð augndropar, lausn</u>				blóðnasir*	mæði
	<u>Tímólmaleat augndropar, lausn</u>			mæði*	berkjukrampi (aðallega hjá sjúklingum sem eru með lungna-sjúkdóm sem veldur berkjukrampa)*, öndunarbílun, hósti*	
Meltingarfæri	<u>COSOPT án rotvarnarefna</u>	bragðskynstruflanir				
	<u>Dorzólamíð-hýdróklóríð augndropar, lausn</u>		ógleði*		erting í koki, munnþurrkur*	
	<u>Tímólmaleat augndropar, lausn</u>			ógleði*, meltingartruflun*	niðurgangur, munnþurrkur*	Bragðskynstruflanir, kviðverkur, uppköst
Húð og undirhúð	<u>COSOPT án rotvarnarefna</u>				Snertihúðbólga, Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju	
	<u>Dorzólamíð-hýdróklóríð augndropar, lausn</u>				útbrot*	

	<u>Tímólólmaleat augndropar, lausn</u>				hárlos*, psoriasislík útbrot eða versnun psoriasis*	húðútbrot
Stoðkerfi og bandvefur	<u>Tímólólmaleat augndropar, lausn</u>				rauðir úlfar	Vöðvaþrautir (myalgia)
Nýru og þvaghæri	<u>COSOPT án rotvarnarefna</u>			steinar í þvaghærum		
Æxlunarfæri og brjóst	<u>Tímólólmaleat augndropar, lausn</u>				Peyronies sjúkdómur*, minnkuð kynhvöt	truflun á kynlífi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<u>Dorzólamið-hýdróklóríð augndropar, lausn</u>		þróttleysi/ þreyta*			
	<u>Tímólólmaleat augndropar, lausn</u>			þróttleysi/ þreyta*		

*Þessar aukaverkanir sáust einnig með COSOPT (með rotvarnarefni) eftir markaðssetningu lyfsins.

** Aðrar aukaverkanir sem sést hafa við notkun beta-blokkandi augnlyfja, sem gætu hugsanlega komið fram við notkun COSOPT án rotvarnarefna.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar eru fyrir hendi um ofskömmun COSOPT (með rotvarnarefni) eða COSOPT án rotvarnarefna hjá mönnum, vegna inntöku lyfsins með vilja eða af slysi.

Einkenni

Tímólólmaleataugndropar hafa verið ofskammtaðir í ógáti og hefur það leitt til áhrifa svipuðum þeim sem koma fram af völdum beta-adrenergra blokka s.s. svima, höfuðverks, mæði, hægs hjartsláttar, berkjukrampa og hjartastöðvunar. Algengustu teikn og einkenni sem búast má við eftir ofskömmun dorzólamiðs eru blóðsaltatruflanir, blóðsýring og hugsanleg áhrif á miðtaugakerfið.

Aðeins eru takmarkaðar upplýsingar fyrir hendi varðandi ofskömmun hjá mönnum vegna óviljandi eða viljandi notkunar dorzólamiðhýdróklóríðaugndropa. Svefnhöfgi hefur verið skráð vegna inntöku. Við staðbundna notkun hafa eftirfarandi einkenni verið skráð: Ógleði, svimi, höfuðverkur, þreyta, óeðlilegar draumfarir og kyngingartregða.

Meðferð

Veita skal stuðningsmeðferð og meðferð við einstökum einkennum. Eftirlit skal hafa með blóðsaltagildum (sérstaklega kalíum) og fylgjast á með sýrustigi blóðsins. Rannsóknir hafa sýnt að tímólól skilst ekki auðveldlega út með blóð- eða kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Gláku- og ljósopsþrengjandi lyf, beta-blokkar, tímólól í blöndum, ATC flokkur: S01ED51.

Verkunarháttur

COSOPT sine er samsett úr tveimur lyfjum: dorzólamíðhýdróklóríði og tímólólmaleati. Bæði þessi efni lækka hækkaðan augnþrýsting með því að draga úr seytingu augnvökva, en hvort með sínum hætti.

Dorzólamíðhýdróklóríð er öflugur hemill á kolsýruanhýdrasa II hjá mönnum. Hömlun kolsýruanhýdrasa í bráhyrnum (ciliary processes) augans dregur úr seytingu augnvökva, líklega með því að draga úr myndun bíkarbónatjóna og minnkar þar með flutning natríums og vökva. Tímólólmaleat er ósértækur beta-adrenvirkur viðtakablokki. Nákvæmur verkunarháttur tímólólmaleats við lækun augnþrýstings er ekki að fullu staðfestur, þrátt fyrir að flúrskímu (fluorescein) rannsóknir og spennuritunar (tonography) rannsóknir bendi til að aðalverkunin stafi af minnkun á myndun augnvökva. Sumar rannsóknir sýna samt sem áður fram á minniháttar aukningu á útflæði frá augum. Samanlögð áhrif þessara tveggja innihaldsefna leiða til meiri lækkunar á augnþrýstingi en væru þau notuð hvort fyrir sig.

Við staðbundna notkun lækkar COSOPT sine hækkaðan augnþrýsting, hvort sem um gláku er að ræða eða ekki. Hækkaður augnþrýstingur er mikilvægur áhættuþáttur varðandi skemmdir á sjóntauginni og sjónsviðsskerðingu vegna gláku. Því hærri sem augnþrýstingur er, því meiri líkur eru á sjónsviðsskerðingu og skemmdum á sjóntauginni. Lyfið dregur úr augnþrýstingi án algengra aukaverkana lyfja sem þrengja ljósop s.s. náttblindu, hvarmakrampa og þrengingu ljósops.

Lyfhrif

Klínísk verkun

Klínískar rannsóknir voru gerðar í allt að 15 mánuði til þess að bera saman augnþrýstingslækkandi verkun COSOPT (með rotvarnarefni), gefnu tvisvar sinnum á dag (kvöld og morgna), við 0,5 % tímólól og 2,0 % dorzólamíð, annars vegar sitt í hvoru lagi og hins vegar saman, hjá sjúklingum með gláku eða hækkaðan augnþrýsting. Um var að ræða sjúklinga sem enga meðferð höfðu fengið og sjúklinga sem ekki höfðu fengið fullnægjandi meðferð með tímólóli einu sér. Meirihluti sjúklinganna hafði fengið staðbundna meðferð með beta-blokkum eingöngu áður en rannsóknirnar hófust. Við greiningu á samsettum rannsóknum var augnþrýstingslækkandi verkun COSOPT (með rotvarnarefni), gefnu tvisvar sinnum á dag, meiri en verkun 2 % dorzólamíðs eingöngu, gefnu þrisvar sinnum á dag, og 0,5 % tímólóls eingöngu, gefnu tvisvar sinnum á dag. Verkun COSOPT (með rotvarnarefni), gefnu tvisvar sinnum á dag, til lækkunar augnþrýstings, jafngilti meðferð með dorzólamíði gefnu tvisvar sinnum á dag, samtímis tímólóli, gefnu tvisvar sinnum á dag. Sýnt var fram á að verkun COSOPT (með rotvarnarefni), gefnu tvisvar sinnum á dag, varir allan daginn og þessi verkun hélst þó um langtímanotkun væri að ræða.

Í tvíblindri, fjölskammta, samhliðarannsókn, stjórnaðri með virkri meðferð COSOPT án rotvarnaefna, hjá 261 sjúklingi með hækkaðan augnþrýsting ≥ 22 mgHg í öðru auganu eða báðum augum. COSOPT án rotvarnaefna hafði lækkandi áhrif á augnþrýstinginn, á sama hátt og COSOPT (með rotvarnarefni) augndropar. Öryggismynstur COSOPT án rotvarnaefna var samskonar og öryggismynstur COSOPT (með rotvarnarefni).

Börn

Gerð hefur verið 3 mánaða samanburðarrannsókn, með það að aðalmarkmiði að safna upplýsingum um öryggi 2% dorzólamiðshýdróklóríðsaugndropa hjá börnum yngri en 6 ára. Í þessari rannsókn var COSOPT með rotvarnarefni í opnum fasa gefið 30 börnum frá 2 ára aldri, en yngri en 6 ára, þegar einlyfjameðferð með dorzólamiði eða tímólóli var ekki nægileg til að meðhöndla innri augnþrýsting. Virkni hjá þessum sjúklingum hefur ekki verið staðfest. Í þessum litla hópi sjúklinga, þóldist COSOPT með rotvarnarefni gefið tvisvar sinnum á dag yfirleitt vel. 19 sjúklingar luku meðferðartímanum og 11 sjúklingar hættu meðferð vegna skurðaðgerðar, breytingar á lyfjameðferð eða af öðrum ástæðum.

5.2 Lyfjahvörf

Dorzólamiðshýdróklóríð

Staðbundin notkun dorzólamiðshýdróklóríðs gerir lyfinu kleift að verka beint á augað við mun lægri skammta en þegar um kolsýruanhýdrasahemil til inntöku er að ræða og fer því mun minna af lyfinu út í blóðið. Í klínískum rannsóknum kom fram að þannig lækkar augnþrýstingur án þeirra truflana á sýrubasajafnvægi og blóðsaltajafnvægi sem einkennir verkun kolsýruanhýdrasahemla til inntöku.

Þegar dorzólamið er gefið staðbundið, fer það einnig út í blóðið. Til þess að meta tilhneigingu til altæktrar kolsýruanhýdrasahömlunar í líkamanum eftir staðbundna gjöf, var þéttni virka efnisins og umbrotsefna þess mæld í rauðum blóðkornum og plasma, og einnig kolsýruanhýdrasahömlun í rauðum blóðkornum. Dorzólamið safnast fyrir í rauðum blóðkornum við langvarandi gjöf virka efnisins vegna sértæktrar bindingar við CA-II (kolsýruanhýdrasa-II) meðan virka efnið á fríu formi helst í örlítilli þéttni í plasma. Virka efnið myndar eitt N-desetyl umbrotsefni sem hamlar CA-II ekki eins kröftuglega og virka efnið sjálft en hins vegar hamlar það einnig ísóensíminu (CA-I) sem er minna virkt. Umbrotsefnið safnast einnig fyrir í rauðum blóðkornum þar sem það binst aðallega CA-I. Dorzólamið binst plasmapróteinum að töluverðum hluta (u.þ.b. 33 %). Dorzólamið útskilst aðallega óbreytt út í þvagi, en umbrotsefnið skilst einnig út í þvagi. Eftir að gjöf lyfsins er hætt hverfur dorzólamið úr rauðum blóðkornum en ekki á línulegan hátt heldur fellur þéttni lyfsins hratt í fyrstu, en síðan kemur hægar útskilnaðarfasi með u.þ.b. 4 mánaða helmingunartíma.

Þegar dorzólamið var gefið til inntöku til þess að líkja eftir þeirri hámarksþéttni sem líkaminn er útsettur fyrir eftir langtíma staðbundna gjöf, náðist jafnvægi innan 13 vikna. Í jafnvægi er nánast ekkert frítt virkt efni eða umbrotsefni þess í plasma og var CA hömlun í rauðum blóðkornum minni en nauðsynleg er talin til þess að hafa lyfjafræðilega verkun á nýrnastarfsemi og öndun. Eftir langvarandi staðbundna gjöf dorzólamiðshýdróklóríðs voru lyfjahvörf svipuð. Engu að síður var þéttni umbrotsefnisins hærri í rauðum blóðkornum hjá öldruðum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun u.þ.b. 30-60 ml/mín.). Samt sem áður urðu engar breytingar af nokkurri þýðingu á kolsýruanhýdrasahömlun og engar klínískt marktækar almennar aukaverkanir komu fram tengdar þessu.

Tímólólmaleat

Í rannsókn á þéttni virka efnisins í plasma hjá sex einstaklingum, var altæk útsetning líkamans í heild metinn eftir gjöf 0,5 % tímólólmaleataugndropa, tvisvar sinnum sinnum á dag. Hámarksþéttni í plasma eftir gjöf að morgni var að meðaltali 0,46 ng/ml og eftir eftirmiðdagsgjöf var hámarksþéttin að meðaltali 0,35 ng/ml.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Öryggi notkunar einstakra innihaldsefna lyfsins hefur verið staðfest bæði m.t.t. augna og líkamans í heild.

Dorzólamið

Hjá ungfullum kanínum sem fengu meðgöngueitrunarskammta af dorzólamiði í tengslum við efnaskiptablóðsýringu, kom fram vansköpun á hryggjarliðum.

Tímólól

Dýrarannsóknir hafa ekki leitt í ljós vanskapandi áhrif.

Ennfremur hafa engar aukaverkanir á augu komið fram hjá dýrum sem fengu dorzólamiðhýdróklóríð- og tímólólmaleataugndropa og ekki heldur hjá dýrum sem fengu dorzólamiðhýdróklóríð samtímis tímólólmaleati. *In vitro* og *in vivo* rannsóknir á báðum innihaldsefnunum sýndu ekki fram á möguleika á stökkbreytingum. Því er ekki að vænta neinnar áhættu m.t.t. öryggis við notkunar á meðferðarskömmtum (therapeutic doses) af COSOPT sine.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hýdroxyetylcellulósi
Mannítól
Natríumsítrat
Natríumhýdroxíð til pH aðlögunar,
Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár
Eftir að ílátið er fyrst rofið: 2 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymsluskilyrði eftir að pakkning lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

10 ml af lausn í hvítu glasi úr LDPE með hvítum Novelia-stút úr HDPE og bláum loka úr sílikoni og með hvítu, innsigliðu skrúfloki úr HDPE.

Pakkningastærðir:

Pakkningar með 1, 2 eða 3 glösum (10 ml) í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

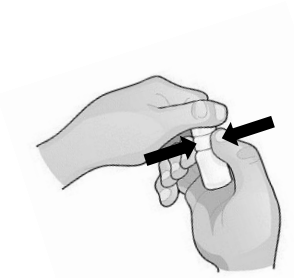
Notkunarleiðbeiningar

Áður en augndroparnir eru notaðir:

- Þvoið hendur áður en glasið er opnað.
- Ekki má nota lyfið ef innsiglið hefur verið rofið áður en glasið er tekið í notkun.
- Þegar lyfið er notað í fyrsta skipti átt þú að æfa þig í að nota glasið með því að kreista varlega úr því einn dropa, áður en dropi er gefinn í auga.
- Þegar þú ert örugg(ur) um að geta gefið einn dropa í einu skaltu velja þá líkamsstöðu sem þér finnst þægilegust til að gefa augndropana (sitjandi, liggjandi á bakinu eða standandi fyrir framan spegil).
- Þegar glas er notað í fyrsta skipti á að kreista einn dropa úr því til að virkja það.

Notkun:

1. Halda á um glasið fyrir neðan skrúflokið og snúa lokinu til að opna glasið. Gætið þess að stútur glassins snerti ekkert, til að forðast að menga lausnina.



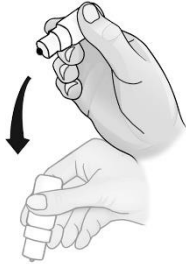
2. Hallið höfðinu aftur og haldið glasinu fyrir ofan augað.
3. Togið neðra augnlokið niður og horfið upp. Kreistið miðju ílátsins varlega og látið einn dropa falla í augað. Athugið að hugsanlega líða nokkrar sekúndur frá því að kreist er og þar til dropinn kemur úr glasinu. Ekki kreista of fast.



4. Lokið auganu og þrýstið á innri augnkrókinn með fingrinum í u.þ.b. tvær mínútur. Það er til að koma í veg fyrir að lyfið berist til annarra hluta líkamans.



5. Endurtakið skref 2 – 4 til að gefa dropa í hitt augað ef læknirinn hefur gefið fyrirmæli um það. Stundum er nóg að meðhöndla annað augað og læknirinn mun láta þig vita hvort það á við um þig og hvort augað þarf að meðhöndla.
6. Eftir hverja notkun og áður en lokið er sett aftur á glasið á að hrista glasið einu sinni snögg niður á við, án þess að snerta stútinn, til að fjarlægja lausn sem situr eftir á stútnum. Þetta er nauðsynlegt til að hægt sé að kreista fleiri dropa úr glasinu.



7. Þurrkið afgangslaun af húðinni kringum augað.
8. Við lok 2 mánaða notkunartíma lyfsins mun verða eitthvað af COSOPT sine eftir í glasinu. Ekki á að reyna að tæma glasið eftir að meðferðinni er lokið. Ekki má nota augndropana lengur en í 2 mánuði eftir að glasið er opnað.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Santen Oy
Njittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finnland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/18/058/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. maí 2018.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. apríl 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

26. apríl 2023.