

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COSOPT® PF# Oftalmik Çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her ml'si, 20 mg dorzolamide eşdeğer 22.26 mg dorzolamid hidroklorür, 5 mg timolola eşdeğer 6.83 mg timolol maleat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit ve mannitol için bkz. 4.4

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, çözelti, tekli dozlarda.

Berrak, renksiz/hemen hemen renksiz, az viskoz oftalmik çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

COSOPT PF, oküler hipertansiyonu, açık açılı glokomu, psödoeksfolyatif glokomu ya da diğer sekonder açık açılı glokomu olan hastalarda, kombine tedavinin uygun olduğu durumlarda, yükselmiş intraoküler basıncın (İOB) tedavisinde endikedir.

COSOPT PF, koruyucuya duyarlı veya koruyucu içermeyen ürün önerilmiş hastalarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

Etkilenmiş göz(ler)e günde iki kez bir damla COSOPT PF.

Başka bir topikal oftalmik ajan kullanılıyorsa, COSOPT PF ve diğer ajan, aralarında en az 10 dakikalık bir süre olacak şekilde uygulanmalıdır.

Başka oftalmik antiglokom ajan(lar)ın yerine COSOPT PF başlanacağı zaman, diğer ajan(lar) bir günlük uygun dozdan sonra kesilir ve bunu izleyen gün COSOPT PF başlanır.

Uygulama şekli :

COSOPT PF, koruyucu içermeyen steril çözeltidir. Her bir ünitedeki çözelti, kullanım için açıldıktan hemen sonra tek göze veya her iki göze uygulanır. Bir ünite açıldıktan sonra sterilite korunamaz, kullanıldıktan hemen sonra geri kalan kısım atılmalıdır.

Hastalar damlalığın ucunu göz veya göz çevresine değdirmemeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Preservative Free (Koruyucu madde içermeyen)

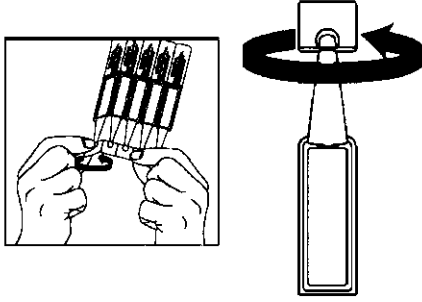
Hastalar oküler solüsyonlar düzgün kullanılmadığında, oküler infeksiyonlara yol açan bakterilerce kontaminasyona neden olabilir. Kontamine solüsyonların kullanılması Gözde ciddi hasar ve görme kaybı oluşabilir.

Kontakt Lens Kullananlarda;

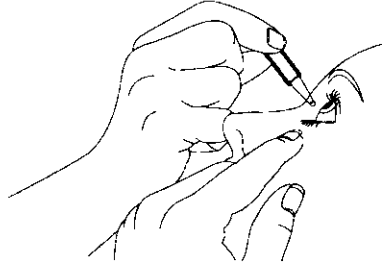
Damlanın göze damlatılmasından önce lensler çıkartılmalı ve damla kullanıldıktan sonra en az 15 dakika yeniden takılmamalıdır.

Kullanım talimatı

1. Tek dozluk 15 pipet içeren folyoyu açın. İçinde 3 adet 5'li pipetler bulunmaktadır.
2. Bir pipeti ucundan kırın ve üzerini gösterildiği gibi çevirin.



3. Kafanızı arkaya yatırın ve alt göz kapağını yavaşça aşağı çekerek gözünüz ile göz kapağınız arasında aşağıda gösterildiği gibi bir çukur oluşturun.



4. Hasta göz(ler)e doktorunuzun tarif ettiği gibi bir damla uygulayın. Her pipet her iki göz için yeterli çözelti içermektedir.

5.Nazolakrimal oklüzyonda ya da göz kapaklarını 2 dakika süresince kapattığınızda, sistemik emilim azalır. Bu da sistemik yan etkilerde azalmaya ve lokal aktivitede artışa sebep olur.

6.COSOPT PF kullandıktan sonra, gözünüzü bir süre kapayınız ve burun tarafından, gözünüzün köşesine parmağınızla 1 dakika boyunca bastırınız ya da 2 dakika boyunca göz kapağınızı kapayınız. Bu, COSOPT PF'in gözünüzde kalmasına yardımcı olur.

7.Kontaminasyondan korunmak için uygulamadan sonra çözelti artsa bile kullanılmış pipeti atın.

8.Kullanılmamış pipetleri folyo ambalajında saklayın. Bu pipetler 15 gün içerisinde kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

COSOPT PF ile ileri derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) olan hastalarda çalışma yapılmamıştır. Dorzolamid esas olarak böbrekler yoluyla atıldığından, COSOPT PF bu hastalar için önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

COSOPT PF ile karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır ve bu nedenle bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda etkinlik ile ilgili yapılmış çalışma yoktur.

2 yaş altı pediyatrik hastalarda güvenlilik incelenmemiştir (≥ 2 ile < 6 yaş arası pediyatrik hastaların güvenliliği ile ilgili bilgi için bkz. bölüm 5.1)

Geriatrik popülasyon:

COSOPT PF ile geriatrik hastalarda yapılmış çalışma yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

COSOPT PF,

- Reaktif hava yolu hastalığı, bronşiyal astımı veya bronşiyal astım öyküsü olan ya da şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda,
- Sinüs bradikardisi, hasta sinüs sendromu, sino-atriyal blok, ikinci ya da üçüncü derece atriyoventriküler bloğu, belirgin kalp yetmezliği, kardiyojenik şoku olan hastalarda,
- Ciddi renal yetmezlik (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) veya hiperkloremik asidoz,
- Bu ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Yukarıda sözü geçen kontrendikasyonlar kombinasyona özgü olmayıp, ürünün bileşenlerine aittir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer topikal olarak uygulanan oftalmik ajanlarla olduğu gibi, bu ilaç da sistemik olarak absorbe olabilir. İlacın timolol bileşeni bir beta-blokördür. Bu nedenle beta-blokörlerin sistemik uygulanması sonrasında görülen Prinzmetal anjinasının kötüleşmesi, ciddi periferik ve merkezi dolaşım hastalıklarının kötüleşmesi ve hipotansiyon dahil istenmeyen reaksiyonlar, topikal uygulama sonrasında da ortaya çıkabilir.

Kardiyo-respiratuvar reaksiyonlar

Timolol maleat bileşeni nedeniyle, COSOPT ile tedaviye başlamadan önce kalp yetmezliği uygun bir şekilde kontrol altına alınmış olmalıdır.

Kalp yetmezliği dahil, kardiyovasküler hastalık geçmişi olan hastalar, bu hastalıkların belirtileri açısından takip edilmeli ve nabız hızları ölçülmelidir. (ör., koroner kalp hastalığı, Prinzmetal anjina).

Birinci derece kalp bloğu olan hastalarda, ileti zamanı üzerine olumsuz etkisi nedeniyle beta-blokörler dikkatle kullanılmalıdır.

Timolol maleat uygulanması sonrasında astımlı hastalarda bronkospazma bağı ölüm ve nadiren kalp yetmezliğiyle ilişkili ölüm dahil olmak üzere respiratuvar ve kardiyak reaksiyonlar bildirilmiştir.

Vasküler bozukluklar

Şiddetli periferel dolaşım bozukluğu olan hastalar (ör. Raynaud hastalığı ya da Raynaud sendromu) dikkatle tedavi edilmelidir.

Respiratuvar bozukluklar

Bronkospazm nedeniyle ölüm de dahil olmak üzere respiratuvar reaksiyonlar bazı oftalmik beta-blokörlerin kullanımından sonra bildirilmiştir.

Hafif-orta dereceli kronik obstrüktif pulmoner hastalığı olan (KOA) hastalarda, COSOPT PF dikkatle, sadece yararın potansiyel risklerin üzerinde olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Hepatik Bozukluk

Hepatik bozukluğu olan hastalarda bu ilaç çalışılmamıştır ve bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

İmmünoloji ve aşırı duyarlılık

Diğer topikal olarak uygulanan oftalmik ajanlarla olduğu gibi, bu ilaç da sistemik olarak absorbe olabilir. İlacın dorzolamid bileşeni bir sülfonamiddir. Bu nedenle sülfonamidlerin sistemik uygulanması sonrasında Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz dahil istenmeyen etkiler, topikal uygulanma ile ortaya çıkabilir. Ciddi reaksiyonlar ya da aşırı duyarlılık bulguları ortaya çıkarsa, bu preparatın kullanılmasına son verilmelidir.

Klinik çalışmalarda, dorzolamid hidroklorür oftalmik çözeltisinin uzun süreli uygulanmasında, başlıca konjunktivit ve göz kapağı reaksiyonları olmak üzere gözle ilgili lokal istenmeyen etkiler bildirilmiştir. Bu çeşit reaksiyonların görülmesi halinde, COSOPT PF ile tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Atopi öyküsü olan ya da çeşitli alerjenlere karşı ileri derecede anafilaktik reaksiyon öyküsü olan hastalar beta-blokör alırlarken, bu alerjenlerle gerek rastlantı eseri, gerekse tanı ya da tedavi amaçlı nedenlerle tekrarlayan karşılaşmalarda daha da reaktif hale gelebilirler. Bu hastalar, anafilaktik reaksiyonların tedavisinde kullanılan alışılmış adrenalin dozlarına yanıt vermeyebilir.

Eş zamanlı tedavi

Aşağıdaki eş zamanlı tedaviler önerilmemektedir:

- Dorzolamid ve oral karbonik anhidraz inhibitörleri
- Topikal beta-adrenerjik blokör ajanlar

Tedavinin kesilmesi

Sistemik beta-blokörlerle olduğu gibi, koroner kalp yetmezliği olan hastalarda oftalmik timolol tedavisinin kesilmesine gerek duyulursa, tedavi kademeli olarak kesilmelidir.

Beta-blokörlerin aditif etkileri

Beta-blokörler ile tedavi, hipogliseminin veya diabetes mellitusu olan hastalarda hipogliseminin başlıca belirtilerini maskeleyebilir.

Beta-blokörler ile tedavi, hipertiroidizmin başlıca belirtilerini maskeleyebilir. Beta-blokör tedavisinin birdenbire kesilmesi belirtilerin daha da kötüleşmesine yol açabilir.

Beta-blokörler ile tedavi, miyastenia gravisin belirtilerini kötüleştirebilir.

Karbonik anhidraz inhibitörlerinin aditif etkileri

Oral karbonik anhidraz inhibitörleriyle tedavi özellikle daha önce böbrek taşları gelişen hastalarda asit-baz bozukluklarına bağlı olarak ürolitiazis ile ilişkili olmuştur. COSOPT (koruyucu içeren formülasyon) ile hiç asit-baz bozukluğu gözlenmemiş olmasına karşın, ürolitiazis nadiren bildirilmiştir. COSOPT PF sistemik olarak emilen topikal bir karbonik anhidraz inhibitörü içerdiğinden, daha önce böbrek taşı öyküsü olan hastalar COSOPT PF kullanırken ürolitiazis geçirme riskinde artış yaşanabilir.

Diğer

Akut açı kapanması glokomu olan hastaların tedavisi, oküler hipotansif ajanlara ek olarak başka terapötik girişimler de gerektirir. COSOPT PF ile akut açı kapanması glokomu olan hastalarda çalışma yapılmamıştır.

Daha önceden kronik kornea defektleri olan ve/veya dorzolamid kullanımı sırasında bir intraoküler cerrahi operasyon geçirmiş hastalarda kornea ödemi ve geri dönüşsüz kornea dekompanasyonu bildirilmiştir. Bu tip hastalarda topikal dorzolamid dikkatli kullanılmalıdır.

Aköz supresan tedavi uygulamasıyla birlikte filtrasyon prosedürü sonrasında oküler hipotoni ile birlikte koroid yırtılması bildirilmiştir.

Diğer antiglokom ilaçlarının kullanımında olduğu gibi, bazı hastalarda uzun süreli tedaviden sonra oftalmik timolol maleat yanıtta azalma bildirilmiştir. Ancak 164 hastanın en az üç yıl takip edildiği klinik çalışmalarda başlangıçtaki stabilizasyondan sonra ortalama intraoküler basınçta anlamlı fark bulunmamıştır.

Kontakt lens kullanılması

Damlanın göze damlatılmasından önce lensler çıkartılmalı ve damla kullanıldıktan sonra en az 15 dakikadan önce yeniden takılmamalıdır. COSOPT PF, benzalkonyum klorür koruyucu maddesi içermez.

Biyolojik test ile etkileşimler

COSOPT PF, klinik olarak anlamlı elektrolit bozukluklarıyla ilişkili bulunmamıştır.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit: Kullanım yolu (oküler) nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

Mannitol: Kullanım yolu (oküler) nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

COSOPT PF ile spesifik ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Klinik çalışmalarda COSOPT PF, hiçbir etkileşim olmaksızın sistemik olarak kullanılan aşağıdaki ilaçlarla birlikte kullanılmıştır: ACE-inhibitörleri, kalsiyum kanal blokörleri, diüretikler, aspirin de dahil olmak üzere non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve hormonlar (örn., östrojen, insülin, tiroksin).

Bununla birlikte, timolol maleat oftalmik çözeltisinin oral kalsiyum kanal blokörleri, katekolamin azaltıcı ilaçlar ya da beta-adrenerjik bloke edici ajanlar, antiaritmikler (amiadaron dahil), digital glikozitleri, parasempatomimetikler, narkotikler ve monoamin

oksidaz (MAO) inhibitörleri ile birlikte kullanılması halinde aditif etki ve hipotansiyon ve/veya belirgin bradikardinin oluşma potansiyeli bulunmaktadır.

CYP2D6 inhibitörleri (ör: kinidin, fluoksetin, paroksetin) ve timolol ile kombine tedavi sırasında, sistemik beta-blokajda artış (örn., kalp hızında yavaşlama) bildirilmiştir.

Beta-blokörler antidiyabetik ajanların hipoglisemik etkisini artırabilir.

Oral beta-adrenerjik bloke edici ajanlar klonidinin bırakılmasını takiben görülen rebound hipertansiyonu artırabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

COSOPT PF için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

COSOPT PF gebelik dönemi boyunca kullanılmamalıdır.

Dorzolamid

Gebelik döneminde dorzolamide maruz kalımla ilgili yeterli klinik veri yoktur. Tavşanlarda dorzolamid anne için toksik dozlarda teratojenik etkilere yol açmıştır (bkz. bölüm 5.3).

Timolol

Sistemik beta-blokörlerle yapılan iyi kontrollü epidemiyolojik çalışmalar teratojenik etkilere ilişkin hiçbir bulgu göstermemiştir; ancak fetuslarda veya yenidoğanlarda bradikardi gibi bazı farmakolojik etkiler gözlenmiştir. COSOPT PF doğuma kadar uygulanırsa, yenidoğan yaşamın ilk birkaç gününde dikkatle takip edilmelidir.

Laktasyon dönemi

Dorzolamidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Dorzolamid verilen emziren sıçanlarda yavrunun kilo alımında azalma gözlenmiştir. Timolol anne sütüne geçer. COSOPT PF tedavisi gerekiyorsa, emzirme önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hem timolol maleat hem de dorzolamid hidroklorür ile sıçanlarda yapılan üreme ve fertilite çalışmalarında insanda önerilen maksimum oftalmik dozun yaklaşık 100 katı sistemik maruz kalım erkek ve dişi fertilesi üzerine hiçbir advers etki göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanma becerisine etkileri inceleyen hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bulanık görme gibi olası yan etkiler bazı hastaların araç veya makine kullanma becerisini etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik bir çalışmada COSOPT PF'ye spesifik hiçbir istenmeyen olay gözlenmemiştir; istenmeyen olaylar daha önce COSOPT (koruyucu içeren formülasyon), dorzolamid hidroklorür ve/veya timolol ile bildirilenlerle sınırlı olmuştur.

Klinik çalışmalarda 1035 hasta COSOPT (koruyucu içeren formülasyon) ile tedavi edilmiştir. Tüm hastaların yaklaşık %2.4'ü lokal oküler istenmeyen reaksiyonlar nedeniyle COSOPT (koruyucu içeren formülasyon) tedavisini bırakmıştır; tüm hastaların yaklaşık %1.2'si tedaviyi alerji veya aşırı duyarlılığı (göz kapağı enflamasyonu ve konjunktivit) gösteren lokal istenmeyen reaksiyonlar nedeniyle bırakmıştır.

Çift-kör, karşılaştırmalı bir tekrarlı doz çalışmasında COSOPT PF'nin COSOPT (koruyucu içeren formülasyon) ile benzer güvenilirlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir.

Aşağıdaki istenmeyen reaksiyonlar klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası deneyimde COSOPT veya bileşenlerinden biriyle bildirilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10,000$)

Bağımsızlık sistemi hastalıkları:

COSOPT PF ve timolol maleat göz damlaları:

Seyrek : Anjiyoödem dahil sistemik alerjik reaksiyonların belirtileri, ürtiker, pruritus, döküntü, anafilaksi

Timolol maleat göz damlası, solüsyon:

Seyrek : Anjiyoödem dahil sistemik alerjik reaksiyonların belirtileri, ürtiker, lokal ve genel kızarıklık, anafilaksi

Bilinmiyor: Pruritus

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Timolol maleat göz damlaları:

Bilinmiyor: Hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıkları:

Timolol maleat göz damlaları:

Yaygın olmayan : Depresyon*

Seyrek: Uykusuzluk*, kabus görme*, hafıza kaybı

Sinir sistemi hastalıkları:

Dorzolamid hidroklorür göz damlası, çözelti:

Yaygın: Baş ağrısı*

Seyrek : Baş dönmesi*, parestezi*

Timolol maleat göz damlası, çözelti:

Yaygın: Baş ağrısı*

Yaygın olmayan : Baş dönmesi*, bayılma*

Seyrek : Parestezi*, miyastenia gravis belirtilerinde artış, libidoda düşüş*, serebrovasküler hastalık*, serebral iskemi

Göz hastalıkları:

COSOPT PF :

Çok yaygın : Yanma ve batma hissi

Yaygın: Konjunktivada kızarıklık, bulanık görme, kornea erozyonu, gözde kaşıntı, göz yaşarması

Dorzolamid hidroklorür göz damlası, çözelti:

Yaygın: Göz kapağı iltahaplanması*, göz kapağı iritasyonu*

Yaygın olmayan: İridosiklit*

Seyrek: Kızarıklık dahil kaşıntı*, ağrı*, göz kapağının kabuk kaplaması*, geçici miyopluk (tedavi kesilince bu yan etki görülüyor), korneada ödem*, oküler hipotoni*, koroidal yırtılma (filtrasyon cerrahisinin ardından)*

Timolol maleat göz damlası, çözelti:

Yaygın: Blefarit dahil oküler iltahaplanmanın belirtileri*, keratit*, kornea duyarlılığında azalma ve göz kuruluğu*

Yaygın olmayan: Işığın kırılma değişiklikleri dahil görme bozuklukları (bazı vakalarda miyotik tedavilerin kesilmesinden kaynaklanan)

Seyrek : Ptozis, diplopi, koroidal ayrılma (filtrasyon cerrahisinin ardından)* (bkz. bölüm 4.4.)

Bilinmiyor: Kaşıntı, göz yaşarması, gözde kızarıklık, bulanık görme, kornea erozyonu

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Timolol maleat göz damlası, çözelti:

Seyrek: Kulak çınlaması*

Kardiyak hastalıklar:

Timolol maleat göz damlası, çözelti:

Yaygın olmayan: Bradikardi*, senkop*

Seyrek : Göğüs ağrısı*, çarpıntı*, ödem*, aritmi*, konjestif kalp yetmezliği*, kalp bloğu*, kalp krizi*

Bilinmiyor: Atriyoventriküler blok, kalp yetmezliği

Vasküler hastalıklar:

Timolol maleat göz damlası, solüsyon:

Seyrek: Hipotansiyon*, topallama, Raynaud fenomeni*, ayak ve ellerde soğuma*

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

COSOPT PF:

Yaygın olmayan: Sinüzit

Seyrek : Nefes darlığı, solunum yetersizliği, rinit, nadiren bronkospazm

Dorzolamid hidroklorür göz damlası, çözelti:

Seyrek: Timolol maleat göz damlası, çözelti:

Yaygın: Dispne*

Seyrek : Bronkospazm (özellikle bronkospastik hastalığa sahip olan hastalarda), solunum güçlüğü, öksürük*

Gastrointestinal hastalıklar:

COSOPT PF:

Çok yaygın : Disgüzi

Dorzolamid hidroklorür göz damlası, çözelti:

Yaygın: Bulantı*

Seyrek: Boğazda kaşıntı, ağız kuruluğu*

Timolol maleat göz damlası, solüsyon:

Yaygın olmayan : Bulantı*, dispepsi*

Seyrek : Diyare, ağız kuruluğu*
Bilinmiyor: Disgüzi, mide ağrısı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

COSOPT PF:

Seyrek: Kontakt dermatit, Stevens-Johnson sendromu*, toksik epidermal nekroliz*

Dorzolamid hidroklorür göz damlası, çözelti:

Seyrek: Kızarıklık*

Timolol maleat göz damlası, solüsyon:

Seyrek : Alopesi*, psoriyazis benzeri kızarıklık veya psoriyazisin şiddetlenmesi*

Bilinmiyor: Deride döküntü

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Timolol maleat göz damlası, çözelti:

Seyrek: Sistemik lupuz eritematozus

Bilinmiyor: Miyalji

Böbrek ve idrar hastalıkları:

COSOPT PF:

Yaygın olmayan: Ürolitiaz

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Timolol maleat göz damlası, çözelti:

Seyrek : Peyronie hastalığı*, libidoda azalma

Bilinmiyor: Seksüel disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

COSOPT

Dorzolamid hidroklorür göz damlası, çözelti:

Yaygın: Asteni/yorgunluk*

Timolol maleat göz damlası, çözelti:

Yaygın olmayan: Asteni/yorgunluk*

*Bu istenmeyen etkiler COSOPT'un (koruyucu içeren formülasyon) pazarlama sonrası deneyimlerinde de görülmüştür.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda COSOPT PF'in yanlılıkla ya da bilerek aşırı dozda ağızdan alındığı durumlara ait veriler mevcut değildir.

Semptomlar:

Timolol maleat oftalmik çözeltinin dikkatsizlik sonucunda aşırı dozda kullanılmasının, baş dönmesi, baş ağrısı, nefes darlığı, bradikardi, bronkospazm ve kardiyak arrest gibi sistemik beta-adrenerjik bloke edici ajanlarla görülen etkilere benzer sistemik etkilerle sonuçlandığına dair bildirimler bulunmaktadır. Dorzolamidin aşırı dozda alınması sonucunda en sık beklenecek semptom ve bulgular; elektrolit dengesizliği, asidoz ve olası merkezi sinir sistemi etkileridir.

İnsanlarda dorzolamid hidroklorürün kasıtlı veya kasıtsız alınmasına bağlı doz aşımı hakkında sınırlı bilgiler vardır. Oral kullanımda uyku hali bildirilmiştir. Topikal uygulamada aşağıdaki olaylar bildirilmiştir: bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, anormal rüyalar ve disfaji.

Tedavi:

Tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Serum elektrolit düzeyleri (özellikle potasyum) ve kan pH düzeyleri izlenmelidir. Çalışmalar, timololün iyi diyaliz edilmediğini göstermektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Oftalmik karbonik anhidrazı inhibe eden bir ilaç ile oftalmik beta-blokör bir ilacın kombinasyonudur.

ATC kodu: S01ED51

Etki mekanizması

COSOPT PF iki bileşenden oluşmaktadır: dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat. Her iki bileşen de aköz hümör salgılanmasını azaltarak yükselmiş intraoküler basıncı azaltır, ancak bu etkilerini farklı etki mekanizmalarıyla gösterir.

Dorzolamid hidroklorür, insan karbonik anhidrazı II'nin güçlü bir inhibitörüdür. Gözün siliyer proseslerindeki karbonik anhidrazın inhibisyonu, olasılıkla sodyum ve sıvı transportunda bir azalma ile sonuçlanacak bikarbonat iyonu oluşmasını yavaşlatarak aköz hümör salgılanmasını azaltır. Timolol maleat nonselektif bir beta-adrenerjik reseptör bloke edici ajandır. Timolol maleatın intraoküler basıncı düşüren kesin etki mekanizması şu anda tam olarak aydınlatılamamıştır ancak bir floresan çalışması ve tonografi çalışmaları baskın etkinin azalmış aköz oluşumuyla ilgili olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda dışa akış kolaylığında hafif bir artış da gözlenmiştir. Bu iki ajanın kombine etkileri, her bir bileşenin tek başına, ayrı ayrı uygulandığı durumlarla karşılaştırıldığında intraoküler basınçta ek bir azalmayla sonuçlanmaktadır.

Topikal uygulama sonrasında, COSOPT PF, glokomla ilişkili olsun ya da olmasın, yükselmiş intraoküler basıncı düşürür. Yükselmiş intraoküler basınç, optik sinir hasarı ve glokoma bağlı görme alanı kaybının patogeneğinde majör bir risk faktörüdür. COSOPT PF, gece körlüğü, akomodatif spazm ve pupilla konstriksiyonu gibi, miyotiklerin sık rastlanan yan etkileri olmaksızın intraoküler basıncı düşürür.

Farmakodinamisi

Klinik etkiler:

Günde iki kez (sabah-akşam) uygulanan COSOPT PF'in intraoküler basıncı düşürücü etkisini, birlikte tedavinin uygun bulunduğu glokomlu ya da oküler hipertansiyonlu hastalarda tek başlarına ya da eş zamanlı uygulanan %0.5 timolol ve %2.0 dorzolamid ile karşılaştırmak amacıyla 15 aya kadar süren çalışmalar yürütülmüştür. Burada hem tedavi edilmemiş, hem de timolol monoterapisi ile tam olarak kontrol altına alınamamış hastalar çalışmaya dahil edilmişlerdir. Hastaların büyük bir kısmı çalışmaya katılmadan önce topikal beta-blokör monoterapisi ile tedavi edilmişlerdir. Günde iki kez uygulanan COSOPT'un (koruyucu içeren formülasyon) intraoküler basıncı düşürücü etkisi, günde üç kez uygulanan %2'lik dorzolamid ya da günde iki kez uygulanan %0.5'lik timolol monoterapileriyle elde edilen etkilerden daha fazla bulunmuştur. Günde iki kez verilen COSOPT'un (koruyucu içeren formülasyon) intraoküler basıncı düşürücü etkisi, günde iki kez uygulanan

dorzolamid ve günde iki kez uygulanan timololün eş zamanlı tedavisiyle görülen etkiye eşdeğerdir. Günde iki kez uygulanan COSOPT'un (koruyucu içeren formülasyon) intraoküler basıncı gün boyunca düşürücü etkisi gösterilmiş ve bu etki uzun süreli uygulama boyunca devam etmiştir.

Bir gözünde veya her iki gözünde intraoküler basıncı ≥ 22 mmHg'ye yükselmiş 261 hastada yapılan aktif tedavi kontrollü, paralel, çift-kör bir çalışmada, COSOPT PF'in İOB düşürücü etkisi COSOPT (koruyucu içeren formülasyon) ile eşdeğerdir. COSOPT PF'in güvenlik profili COSOPT (koruyucu içeren formülasyon) ile benzerdir.

Pediyatrik kullanım

% 2'lik Dorzolamid hidroklorür oftalmik çözeltisinin 6 yaş altı çocuklardaki güvenliliği 3 aylık kontrollü bir çalışma ile yürütülmüştür. Bu çalışmada, dorzolamid veya timolol ile monoterapide intraoküler basıncı yeterince kontrol edilemeyen 6 yaş altı ve ≥ 2 yaşlarında 30 hasta COSOPT'u (koruyucu içeren formülasyon) açık etiketli fazda almıştır. Bu hastalarda etkinlik incelenmemiştir. Bu küçük hasta grubunda; günde 2 defa uygulanan COSOPT (koruyucu içeren formülasyon) genellikle iyi tolere edilmiş, 19 hasta tedavi sürecini tamamlamış ve 11 hasta operasyon, ilaç tedavisinin değişmesi veya başka nedenlerden dolayı tedaviye devam edememiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Dorzolamid hidroklorür

Emilim:

Oral karbonik anhidraz inhibitörlerinin tersine, dorzolamid hidroklorürün topikal yoldan uygulanması, ilacın etkilerini son derece düşük dozlarda doğrudan göz içinde göstermesine ve dolayısıyla sistemik maruz kalmanın daha az olmasına olanak tanımaktadır. Klinik çalışmalarda, bu durum, oral karbonik anhidraz inhibitörlerine özgü elektrolit değişiklikleri veya asit-baz bozuklukları olmaksızın intraoküler basınçta bir azalmaya yol açmıştır.

Dağılım:

Topikal olarak uygulandığında, dorzolamid sistemik dolaşıma ulaşmaktadır. Topikal uygulamanın ardından sistemik karbonik anhidraz (KA) inhibisyonu potansiyelini belirlemek amacıyla, eritrosit ve plazmadaki ilaç ve metabolit konsantrasyonları ve eritrositlerdeki karbonik anhidraz inhibisyonu ölçülmüştür. Dorzolamid kronik doz uygulaması sırasında KA-II'ye selektif bağlanmanın bir sonucu olarak eritrositlerde birikirken, plazmada son derece düşük serbest ilaç konsantrasyonları sağlanmaktadır.

Biyotransformasyon:

Ana ilaç tek bir N-desetil metaboliti oluşturmaktadır; bu, KA-II'yi ana ilaçtan daha az etkili olarak inhibe etmekle birlikte, daha az aktif olan izoenzimi (KA-I) de inhibe etmektedir. Metabolit de eritrositlerde birikmekte ve temel olarak KA-I'e bağlanmaktadır. Dorzolamidin plazma proteinlerine bağlanması orta düzeydedir (yaklaşık %33).

Eliminasyon:

Dorzolamid başlıca idrar yoluyla değişmeden atılır; metaboliti de idrar yoluyla atılır. Doz uygulaması bittikten sonra, dorzolamid eritrositlerden doğrusal olmayan şekilde temizlenir ve bu da başlangıçta ilaç konsantrasyonunda hızlı bir düşüşe yol açar, bunu yaklaşık 4 aylık bir yarılanma ömrü ile daha yavaş bir eliminasyon fazı izler.

Dorzolamid uzun süreli topikal oküler uygulamadan sonraki maksimum sistemik maruz kalımı yansıtan şekilde oral yolla uygulandığında kararlı duruma 13 haftada ulaşılmıştır. Kararlı durumda plazmada neredeyse hiç serbest etkin madde veya metabolit bulunmamıştır; eritrositlerdeki (alyuvar) KA (karbonik anhidraz) inhibisyonu böbrek

fonksiyonu veya solunum üzerinde farmakolojik etki oluşturmak için yeterli olduğu düşünüldüğünden daha azdır. Benzer farmakokinetik sonuçlar dorzolamid hidroklorürün kronik, topikal uygulanmasından sonra da gözlenmiştir. Ancak böbrek fonksiyon bozukluğu olan (hesaplanan kreatin klerensi 30-60 ml/dak) bazı yaşlı hastaların eritrositlerde metabolit konsantrasyonları daha yüksektir fakat karbonik anhidraz inhibisyonundaki anlamlı farkların hiçbiri ve klinik yönden anlamlı sistemik yan etkilerin hiçbiri bu bulguyla doğrudan ilişkili değildir.

Timolol maleat

Emilim:

Plazma ilaç konsantrasyonu çalışmalarında, %0.5'lik timolol maleat oftalmik çözeltisinin günde iki kez uygulanması sonrasında timolole sistemik olarak maruz kalma oranları belirlenmiştir. Sabah dozunun izleyen ortalama doruk plazma konsantrasyonu 0.46 ng/ml ve öğleden sonraki dozu izleyen ortalama doruk plazma konsantrasyonu da 0.35 ng/ml olarak belirlenmiştir.

Dağılım:

Timolol plazma proteinlerine çok az oranda bağlanmakta olup, plasenta ve süte geçer. Plazma yarı - ömrü 4 saat olarak bildirilmiştir. Sistemik dolaşıma karışan miktarları ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Timolol büyük oranda karaciğerde metabolize edilir.

Eliminasyon:

Metabolitleri bazı değişmemiş timolol ile birlikte idrarla atılır. Timolol hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Her bileşenin oküler ve sistemik emniyet profilleri tamamıyla ortaya konmuştur.

Dorzolamid

Tavşanlarda dorzolamid anneye toksik dozda verildiğinde metabolik asidozun eşlik ettiği, vertebral bölümde malformasyonlar görülmüştür.

Timolol

Hayvan çalışmalarında teratojenik etki göstermemiştir.

Ayrıca dorzolamid hidroklorür ve timolol maleat oftalmik çözeltisiyle topikal olarak tedavi edilen ya da dorzolamid hidroklorür ve timolol maleatın eş zamanlı uygulandığı hayvanlarda göze ait hiç bir istenmeyen yan etki görülmemiştir. Her bir bileşenle yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar mutajenik potansiyeli göstermemiştir. Bu nedenle, COSOPT® PF'in terapötik dozlarıyla, insan güvenliği açısından anlamlı risk beklenmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum sitrat dihidrat

Hidroksietilselüloz

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

Mannitol

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliđi yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

15-30°C arasındaki oda sıcaklığında saklayınız. Dondurmayınız. Işıktan koruyunuz. Pipetleri koruyucu folyosunda saklayınız. Bu pipetler folyo açıldıktan sonra 15 gün içerisinde kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Kutuda 4 folyo (poşet) ve her folyoda 3 adet 5'li tek kullanımlık pipetler içerecektir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliđi"'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.

Büyükdere Cad. Astoria Kuleleri

No:127 B Blok Kat:8

Esentepe 34394 İSTANBUL

Tel: (0212) 336 10 00

Fax: (0212) 215 27 33

8. RUHSAT NUMARASI

125/47

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.09.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ