

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cosopt bez konzervačních přísad 20 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 22,26 mg dorzolamid–hydrochloridu odpovídající 20 mg dorzolamidu a 6,83 mg timolol–maleinátu odpovídající 5 mg timololu.

Jedna kapka (přibližně 0,03 ml) obsahuje dorzolamid asi 0,6 mg a timolol asi 0,15 mg. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Čirý, bezbarvý až téměř bezbarvý, mírně viskózní roztok, prakticky bez viditelných částic s hodnotou pH v rozmezí 5,5 až 5,9 a osmolalitou 240 až 325 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Cosopt bez konzervačních přísad je indikován k léčbě zvýšeného nitroočního tlaku u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo s pseudoexfoliačním glaukomem, pokud je monoterapie lokálním betablokátozem nedostatečná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna kapka přípravku Cosopt bez konzervačních přísad do (spojivkového vaku) postiženého oka (postižených očí) dvakrát denně.

Pokud se používá další lokální oční přípravek, je nutno aplikovat přípravek Cosopt bez konzervačních přísad a druhý lék v odstupu minimálně 10 minut.

Tento léčivý přípravek je sterilní roztok, který neobsahuje konzervační látky.

Pacienti mají být poučeni, aby si před použitím umyli ruce a aby se koncovka kapacího uzávěru nedostala do kontaktu s okem nebo okolními tkáněmi, protože to může způsobit poranění oka (viz *Pokyny k použití*).

Pacienti mají být rovněž poučeni o tom, že oční roztoky mohou být při nesprávném zacházení kontaminovány běžnými bakteriemi, o kterých je známo, že způsobují oční infekce. Důsledkem použití znečištěných roztoků může být závažné poškození očí s následnou ztrátou zraku.

Pediatrická populace

Účinnost u pediatrických pacientů nebyla stanovena.

Bezpečnost u pediatrických pacientů mladších 2 let nebyla stanovena. (Informace o bezpečnosti u pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 a < 6 let viz bod 5.1)

Pokyny k použití

Při použití nazolakrimální okluze nebo zavření očí po dobu 2 minut se systémová absorpce snižuje. Tím může dojít ke snížení systémových nežádoucích účinků a zvýšení lokálního účinku

Pacient má být informován o správném způsobu použití daného vícedávkového obalu. Návod k použití viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Cosopt bez konzervačních přísad je kontraindikován u pacientů s:

- reaktivním onemocněním dýchacích cest včetně asthma bronchiale nebo asthma bronchiale v anamnéze, nebo s těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN)
- sinusovou bradykardií, sick sinus syndromem, sinoatriální blokádou, atrioventrikulárním blokem druhého nebo třetího stupně nekontrolovanou pacemakrem, klinicky zjevným srdečním selháním, kardiogenním šokem
- těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) nebo s hyperchloremickou acidózou
- hypersenzitivitou na jednu nebo obě léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Výše uvedené kontraindikace vycházejí z jednotlivých složek a nejsou specifické pro tuto kombinaci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Reakce kardiovaskulárního systému/dýchacích cest

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, i timolol je absorbován systémově. Vzhledem k betaadrenergickému účinku timololu se mohou vyskytnout stejné typy kardiovaskulárních, plicních a ostatních nežádoucích účinků jako u systémových betablokátorů. Incidence systémových účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší, než u systémového podání. Opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Srdeční poruchy:

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. koronární onemocnění srdce, Prinzmetalova angina a srdeční selhání) a s antihypertenzní terapií systémovými betablokátory má být kriticky posouzena nutnost léčby očními betablokátory a má být zvážena terapie jinou léčivou látkou.

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním mají být sledovány projevy zhoršení onemocnění a výskyt nežádoucích účinků.

Kvůli nežádoucímu vlivu betablokátorů na převodní čas se pacientům s AV blokem 1. stupně mají podávat betablokátory vždy s opatrností.

Cévní poruchy:

Pacienti s těžkou periferní cirkulační poruchou/nemocí (např. s těžkými formami Raynaudovy choroby nebo Raynaudova syndromu) mají být léčeni s opatrností.

Respirační poruchy:

U pacientů s astmatem byly v souvislosti s používáním některých očních betablokátorů hlášeny respirační nežádoucí účinky včetně úmrtí při bronchospasmu.

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) má být přípravek Cosopt bez konzervačních přísad používán s opatrností a pouze v případě, že potenciální přínos léčby převyšuje její možná rizika.

Porucha funkce jater

Tento léčivý přípravek nebyl u pacientů s poruchou funkce jater hodnocen, a proto musí být u takových pacientů používán s opatrností.

Imunologie a hypersenzitivita

Podobně jako u jiných lokálně aplikovaných očních přípravků může být dorzolamid absorbován systémově. Dorzolamid obsahuje sulfonamidovou skupinu, která se také objevuje v sulfonamidech. Proto se mohou při lokálním použití vyskytnout stejné typy nežádoucích reakcí jako při systémovém podání sulfonamidů, včetně závažných reakcí, jako je Stevens–Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Pokud se objeví příznaky závažných reakcí nebo hypersenzitivity, je nutno používání přípravku přerušit.

Při aplikaci tohoto léčivého přípravku se vyskytly lokální nežádoucí účinky postihující oči, které se podobaly účinkům uváděným po použití očních kapek obsahujících dorzolamid–hydrochlorid. Jestliže se takové reakce objeví, je nutno zvážit vysazení přípravku Cosopt bez konzervačních přísad.

Pacienti s atopií v anamnéze nebo těžkou formou anafylaktické reakce na různé alergenů v anamnéze, kterým jsou podávány betablokátory, mohou být zvýšeně reaktivní při opakovaném vystavení působení těchto alergenů a nemusí odpovídat na obvyklou léčbu anafylaktické reakce epinefrinem.

Souběžná léčba

Vliv na nitrooční tlak nebo známé účinky na systémovou betablokádu mohou být zesíleny v případě, že se timolol podá pacientům, kteří již užívají systémové betablokátory. Klinická odpověď u těchto pacientů má být podrobně sledována. Používání 2 topických betablokátorů současně se nedoporučuje (viz bod 4.5). Podávání dorzolamidu a perorálních inhibitorů karboanhydrázy se nedoporučuje.

Vysazení léčby

Podobně jako u systémových betablokátorů je nutno v případě oftalmického timololu u pacientů s ischemickou chorobou srdeční ukončovat léčbu postupně.

Další účinky betablokátorů

Hypoglykemie/diabetes mellitus:

Pacientům se spontánní hypoglykemií nebo pacientům s labilním diabetem mají být podávány oční betablokátory s opatrností, protože mohou maskovat příznaky a známky akutní hypoglykemie.

Betablokátory mohou rovněž maskovat známky hyperthyroidismu. Náhlé vysazení léčby betablokátory může vést ke zhoršení příznaků.

Korneální poruchy

Oční betablokátory mohou vyvolat suchost očí. Pacienti s korneálním onemocněním mají být léčeni s opatrností.

Chirurgická anestezie

Oční betablokátory mohou blokovat systémové účinky betaagonistů, např. epinefrinu. Anesteziolog má být

informován, že pacient používá timolol.

Léčba betablokátory může zhoršit příznaky onemocnění myasthenia gravis.

Další účinky inhibice karboanhydrázy

Léčba perorálními inhibitory karboanhydrázy byla dáována do souvislosti s urolitiázou v důsledku poruchy acidobazické rovnováhy, zvláště u pacientů s urolitiázou v anamnéze. Přestože při používání přípravku Cosopt (s konzervační látkou) nebyly pozorovány žádné poruchy acidobazické rovnováhy, občas se objevily zprávy o urolitiáze. Protože přípravek Cosopt bez konzervačních přísad obsahuje lokální inhibitor karboanhydrázy, který se vstřebává systémově, může u pacientů s ledvinovými kameny v anamnéze při používání tohoto léčivého přípravku existovat nebezpečí rozvoje urolitiázy.

Jiné

Péče o pacienty s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem vyžaduje kromě použití očních hypotenziv i léčebné zásahy. Tento léčivý přípravek nebyl u pacientů s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem hodnocen.

U pacientů se stávajícími chronickými vadami rohovky a/nebo s nitrooční operací v anamnéze byl během používání dorzolamidu popsán edém rohovky a ireverzibilní dekompenzace rohovky. Ke vzniku edému rohovky je zvýšený potenciál. Při předepisování přípravku Cosopt bez konzervačních přísad těmto skupinám pacientů je nutno přijmout bezpečnostní opatření.

Bylo hlášeno odchlípení chorioidey po filtračním výkonu při současném podání přípravků potlačujících tvorbu komorové tekutiny (např. timolol a acetazolamid).

Podobně jako při použití jiných antiglaukomatik byla u některých pacientů po delší léčbě uváděna snížená reakce na oční podání timolol–maleinátu. V klinických studiích sledujících 164 pacientů po dobu minimálně tří let však nebyly po počáteční stabilizaci zjištěny žádné signifikantní rozdíly v průměrném nitroočním tlaku.

Pacienti s anamnézou kontaktní hypersenzitivity na stříbro nemají používat tento léčivý přípravek, protože kapky mohou obsahovat stopy stříbra z obalu.

Používání kontaktních čoček

Tento léčivý přípravek nebyl studován u pacientů používajících kontaktní čočky.

Pediatrická populace

Viz bod 5.1.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné specifické klinické studie zaměřené na interakce s přípravkem Cosopt nebyly provedeny.

V klinických studiích se tento léčivý přípravek v jednodávkových obalech bez prokázání nežádoucích interakcí používal současně s následujícími systémově působícími léky: ACE inhibitory, blokátory kalciových kanálů, diuretika, nesteroidní antirevmatika včetně kyseliny acetylsalicylové a hormony (např. estrogen, inzulin, thyroxin).

Existuje možnost vzniku aditivního účinku vedoucího k hypotenzi a/nebo k výrazné bradykardii v případě současného podávání očních betablokátorů a perorálních blokátorů kalciových kanálů, betablokátorů, antiarytmik (včetně amiodaronu), digitalisových glykosidů, parasympatomimetik, guanethidinu, narkotik

a inhibitorů monoaminooxidázy (IMAO).

Byla hlášena potencovaná betablokáda (tj. snížená tepová frekvence, deprese) při současné léčbě CYP2D6 inhibitory (tj. chinidinem, fluoxetinem, paroxetinem) a timololem.

Přestože má samotný přípravek Cosopt (s konzervační látkou) malý nebo žádný účinek na velikost zornice, byly příležitostně hlášeny případy mydriázy, když byly oční betablokátory používány spolu s epinefrinem (adrenalinem).

Betablokátory mohou zvýšit hypoglykemický účinek antidiabetik.

Perorální betaadrenergní blokátory mohou zesílit „rebound“ hypertenzi, která se může objevit po vysazení klonidinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Cosopt bez konzervačních přísad se nemá během těhotenství používat.

Dorzolamid

Klinické údaje o podávání během těhotenství nejsou k dispozici. U králíků vyvolal dorzolamid v dávkách toxických pro matku teratogenní účinek (viz bod 5.3).

Timolol

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o podávání timololu těhotným ženám. Timolol nemá být podáván v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

Epidemiologické studie s perorálně podávanými betablokátory neprokázaly malformativní účinky, ale bylo pozorováno riziko zpomalení intrauterinního růstu v případě perorálního podání betablokátorů. Navíc byly symptomy systémové blokády (tj. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň, hypoglykemie) pozorovány u novorozenců, když byly betablokátory podávány matce až do doby porodu. Pokud je timolol podáván matce až do doby porodu, novorozenci mají být první dny po narození pečlivě monitorováni.

Kojení

Není známo, zda se dorzolamid vylučuje do lidského mateřského mléka. U kojících potkaních samic, jimž byl podáván dorzolamid, byl pozorován menší přírůstek tělesné hmotnosti mláďat. Betablokátory se vylučují do mateřského mléka. Avšak, při terapeutických dávkách timololu v očních kapkách je nepravděpodobné, že by bylo v mateřském mléce přítomno takové množství léčivé látky, aby vyvolalo klinické projevy systémové betablokády u kojence. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2. Pokud je doporučena léčba přípravkem Cosopt bez konzervačních přísad, kojení se nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Možné nežádoucí účinky, jako rozmazané vidění, mohou ovlivnit schopnost řídit a/nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích byly pozorované nežádoucí účinky specifické pro Cosopt ve formě očního roztoku bez konzervační látky v jednodávkovém obalu konzistentní s nežádoucími účinky, které byly předtím hlášeny u přípravku Cosopt (s konzervační látkou), dorzolamid–hydrochloridu a/nebo timolol–maleinátu.

Během klinických studií bylo přípravkem Cosopt (s konzervační látkou) léčeno celkem 1 035 pacientů.

Přibližně 2,4 % všech pacientů léčbu očním roztokem přípravku Cosopt (s konzervační látkou) ukončilo kvůli lokálním očním nežádoucím účinkům; přibližně 1,2 % všech pacientů léčbu ukončilo kvůli lokálním nežádoucím účinkům připomínající alergii nebo hypersenzitivitu (jako jsou blefaritida a konjunktivitida).

Ve srovnávací dvojité maskované studii s opakovanou dávkou se ukázalo, že přípravek Cosopt bez konzervačních přísad má podobný profil bezpečnosti jako přípravek Cosopt (s konzervační látkou).

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, i timolol je absorbován do systémového oběhu. Proto může působit podobné nežádoucí účinky, jako byly zaznamenány u systémových betablokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší než u systémového podání.

Po aplikaci přípravku Cosopt bez konzervačních přísad nebo jedné z jeho složek byly buď v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh popsány následující nežádoucí reakce:

[velmi časté: (> 1/10), časté: (> 1/100, < 1/10), méně časté: (> 1/1 000, < 1/100), vzácné: (> 1/10 000, < 1/1 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit)]

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Formulace	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo**
Poruchy imunitního systému	<u>Cosopt bez konzervačních přísad</u>				známky a příznaky systémových alergických reakcí, včetně angioedému, kopřivky, pruritu, vyrážky, anafylaktické reakce	
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				známky a příznaky systémových alergických reakcí, včetně angioedému, kopřivky, lokalizovaného a generalizovaného exantému, anafylaktické reakce	pruritus
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>					hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>			deprese*	insomnie*, noční můry*, ztráta paměti	halucinace

Poruchy nervového systému	<u>Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok</u>		bolest hlavy*		závratě*, parestezie*	
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>		bolest hlavy*	závratě*, synkopa*	parestezie*, zvýšení výskytu známek a příznaků myasthenie gravis, snížené libido*, cerebrovaskulární příhoda*, mozková ischemie	
Poruchy oka	<u>Cosopt bez konzervačních přísad</u>	pálení a píchání	infekce spojivek, rozmazané vidění, eroze rohovky, svědění oka, slzení			
	<u>Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok</u>		blefaritida*, podráždění víček*	iridocyklitida*	podráždění, včetně zarudnutí*, bolest*, tvorba krust na očních víčkách*, přechodná myopie (která po ukončení léčby vymizela), edém rohovky*, oční hypotonie*, odchlípnutí cévnatky (po filtračním výkonu)*	pocit cizího tělesa v oku
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>		známky a příznaky podráždění oka včetně blefaritidy*, keratitidy*, snížení citlivosti rohovky a syndrom suchých očí*	poruchy vidění, včetně změn lomu světla (v některých případech v důsledku vysazení miotické léčby)*	ptóza, diplopie, odchlípnutí cévnatky po filtračním výkonu* (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití 4.4)	svědění, slzení, zarudnutí, rozmazané vidění, eroze rohovky

Poruchy ucha a labyrintu	<u>Timolol-maleinát</u> <u>oční kapky,</u> <u>roztok</u>				tinitus*	
Srdeční poruchy	<u>Dorzolamid-hydrochlorid</u> <u>oční kapky,</u> <u>roztok</u>					Palpitace, tachykardie
	<u>Timolol-maleinát</u> <u>oční kapky,</u> <u>roztok</u>			bradykardie*	bolest na hrudi*, palpitace*, edém*, arytmie*, městnavé srdeční selhání*, srdeční zástava*, srdeční blokáda	atrioventrikulární blokáda, srdeční selhání
Cévní poruchy	<u>Dorzolamid</u> <u>hydrochlorid</u> <u>oční kapky,</u> <u>roztok</u>					hypertenze
	<u>Timolol-maleinát oční</u> <u>kapky, roztok</u>				hypotenze*, klaudikace, Raynaudův fenomén*, syndrom studených rukou a nohou*	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Cosopt bez</u> <u>konzervačních</u> <u>přísad</u>		sinusitida		dyspnoe, respirační selhání, rinitida, vzácně bronchospasmus	
	<u>Dorzolamid-hydrochlorid</u> <u>oční kapky,</u> <u>roztok</u>				epistaxe*	dyspnoe
	<u>Timolol-maleinát oční</u> <u>kapky, roztok</u>			dyspnoe	bronchospasmus (převážně u pacientů s preexistující bronchospastickou chorobou)*, respirační selhání, kašel*	
Gastrointestinální poruchy	<u>Cosopt bez</u> <u>konzervačních</u> <u>přísad</u>	dysgeuzie				

	<u>Dorzolamid</u> <u>-hydrochlorid</u> <u>oční kapky,</u> <u>roztok</u>		nauzea*		podráždění hrdla, sucho v ústech*	
	<u>Timolol-</u> <u>maleinát oční</u> <u>kapky, roztok</u>			nauzea*, dyspepsie*	průjem, sucho v ústech*	dysgeuzie bolest břicha, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Cosopt bez</u> <u>konzervačních</u> <u>přísad</u>				kontaktní dermatitida, Stevens–Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza	
	<u>Dorzolamid-</u> <u>hydrochlorid</u> <u>oční kapky,</u> <u>roztok</u>				vyrážka*	
	<u>Timolol-</u> <u>maleinát oční</u> <u>kapky, roztok</u>				alopecie*, psoriaziformní exantém nebo exacerbace psoriázy*	kožní vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>Timolol –</u> <u>maleinát oční</u> <u>kapky, roztok</u>				systémový lupus erythematosus	myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	<u>Cosopt bez</u> <u>konzervačních</u> <u>přísad</u>			urolithiáza		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<u>Timolol-</u> <u>maleinát oční</u> <u>kapky, roztok</u>				Peyronieova choroba*, snížené libido	sexuální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Dorzolamid-</u> <u>hydrochlorid</u> <u>oční kapky,</u> <u>roztok</u>		astenie/ únava*			
	<u>Timolol-</u> <u>maleinát oční</u> <u>kapky, roztok</u>			astenie/ únava*		

* Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány i po uvedení přípravku Cosopt (s konzervační látkou) na trh.

** Další nežádoucí účinky byly pozorovány u očních betablokátorů a mohou se vyskytnout po podání přípravku Cosopt (bez konzervační látky).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Žádné údaje ohledně předávkování náhodným nebo úmyslným požitím přípravku Cosopt (s konzervační látkou) nebo přípravku Cosopt (bez konzervační látky) u lidí nejsou k dispozici.

Symptomy

Objevily se zprávy o neúmyslném předávkování očním roztokem timolol–maleinátu s výslednými systémovými účinky podobnými účinkům, pozorovaným po systémovém podání betaadrenergických blokátorů, jako jsou závratě, bolesti hlavy, dušnost, bradykardie, bronchospasmus a srdeční zástava. Nejčastějšími známkami a příznaky, které lze očekávat po předávkování dorzolamidem, jsou porucha elektrolytické rovnováhy, vznik acidotického stavu, případně účinky na centrální nervovou soustavu.

K dispozici je pouze omezené množství informací ohledně předávkování náhodným nebo úmyslným požitím dorzolamid–hydrochloridu u člověka. Při perorálním požití byla uváděna ospalost. Při lokální aplikaci byly popsány následující účinky: nauzea, závratě, bolesti hlavy, únava, abnormální sny a dysfagie.

Léčba

Předávkování je nutno řešit symptomaticky a podpůrnou léčbou. Je třeba sledovat koncentrace elektrolytů (zvláště draslíku) v séru a hodnoty pH krve. Studie prokázaly, že timolol se nedialyzuje snadno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiglaukotika a miotika – beta–blokátory – timolol, kombinace ATC kód: S01ED51

Mechanismus účinku

Přípravek Cosopt (bez konzervační látky) sestává ze dvou složek: dorzolamid – hydrochloridu a timolol–maleinátu. Každá z těchto dvou složek snižuje zvýšený nitrooční tlak omezením tvorby komorové vody; ale dochází k tomu různým mechanismem účinku.

Dorzolamid–hydrochlorid je účinný inhibitor lidské karboanhydrázy-II. Inhibice karboanhydrázy v ciliárních procesech oka snižuje sekreci komorové tekutiny, pravděpodobně zpomalením tvorby hydrogenuhličitanových iontů s následným snížením transportu sodíku a tekutin. Timolol–maleinát je neselektivním blokátorem betaadrenergických receptorů. Přesný mechanismus účinku timolol–maleinátu při snižování nitroočního tlaku nebyl dosud stanoven, i když studie s použitím fluoresceinu a tomografické techniky naznačují, že hlavním účinkem by mohla být omezená tvorba komorové vody. V některých studiích však bylo pozorováno i mírné zvýšení odtoku komorových tekutin.

Kombinovaný účinek těchto dvou látek vede k většímu snížení nitroočního tlaku než při samostatné aplikaci každé složky.

Po lokální aplikaci snižuje přípravek Cosopt (bez konzervační látky) zvýšený nitrooční tlak bez ohledu na to, zda souvisí nebo nesouvisí s glaukomem. Zvýšený nitrooční tlak je hlavním rizikovým faktorem v patogenezi postižení očních nervů a glaukomatózní ztráty zorného pole. Tento léčivý přípravek snižuje nitrooční tlak bez běžných nežádoucích účinků miotik, jako jsou noční slepota, akomodační spasmus a pupilární konstrikce.

Farmakodynamické účinky

Klinické účinky

Byly provedeny klinické studie v délce až 15 měsíců s cílem srovnat účinek přípravku Cosopt (s konzervační látkou) v dávkování dvakrát denně (ráno a před spaním) na snížení nitroočního tlaku s odděleně a v kombinaci podávaným 0,5% timololem a 2,0% dorzolamidem pacientům s glaukomem nebo oční hypertenzí, u kterých byla v těchto klinických hodnoceních souběžná léčba považována za vhodnou. To zahrnovalo jak neléčené pacienty, tak pacienty nedostatečně léčené timololem v monoterapii. Před zařazením do studie byla většina pacientů léčena lokálními betablokátory v monoterapii. V analýze kombinovaných studií byl účinek přípravku Cosopt (s konzervační látkou) 2 x denně na snižování nitroočního tlaku větší než při monoterapii buď 2% dorzolamidem 3 x denně nebo 0,5% timololem 2 x denně. Účinek přípravku Cosopt (s konzervační látkou) 2 x denně na snižování nitroočního tlaku se rovnal účinku současné aplikace dorzolamidu 2 x denně a timololu 2 x denně. Účinek přípravku Cosopt (s konzervační látkou) 2 x denně na snižování nitroočního tlaku byl prokázán při měření v různých časových bodech přes den, přičemž tento účinek se zachoval v průběhu dlouhodobého podávání.

V dvojité maskované studii s paralelní kontrolní skupinou s aktivní léčbou měl u 261 pacientů se zvýšeným nitroočním tlakem ≥ 22 mmHg v jednom oku nebo v obou očích přípravek Cosopt bez konzervačních přísad účinek na snížení nitroočního tlaku rovnocenný účinku přípravku Cosopt (s konzervačními látkou). Profil bezpečnosti přípravku Cosopt bez konzervační látky byl podobný profilu bezpečnosti přípravku Cosopt (s konzervační látkou).

Pediatrická populace

Bylo provedeno tři měsíce trvající kontrolované klinické hodnocení, jehož primárním cílem bylo zdokumentování bezpečnosti 2% očního roztoku dorzolamid–hydrochloridu u dětí mladších 6 let. V této studii byl v otevřeném uspořádání přípravek Cosopt (s konzervační látkou) podáván 30 pacientům ve věku méně než 6 let a ≥ 2 roky nebo více, jejichž nitrooční tlak nebyl monoterapií dorzolamidem nebo timololem odpovídajícím způsobem zvládnán. Účinnost nebyla u těchto pacientů hodnocena. U této malé skupiny pacientů bylo podávání přípravku Cosopt (s konzervační látkou) dvakrát denně obecně dobře snášeno, přičemž 19 pacientů dokončilo celou léčebnou kúru a 11 pacientů léčbu vysadilo kvůli chirurgickému výkonu, změně medikace nebo z jiných důvodů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dorzolamid–hydrochlorid

Na rozdíl od perorálních inhibitorů karboanhydrázy umožňuje lokální aplikace dorzolamid–hydrochloridu, aby léčivá látka vyvíjela svůj účinek přímo v oku při podstatně nižších dávkách, a proto s menší systémovou expozicí. V klinických studiích to vedlo ke snížení nitroočního tlaku bez poruch acidobazické rovnováhy nebo změn v koncentracích elektrolytů, které jsou charakteristické pro perorální inhibitory karboanhydrázy.

Při lokální aplikaci se dorzolamid dostává do systémového oběhu. K vyhodnocení potenciálu k systémové inhibici karboanhydrázy po místní aplikaci byly měřeny koncentrace léčivé látky a metabolitů v erytrocytech a v plazmě a inhibice karboanhydrázy v erytrocytech. Při dlouhodobé aplikaci se dorzolamid hromadí v erytrocytech. v důsledku selektivní vazby na KA–II při současném zachování extrémně nízkých koncentrací léčivé látky. Mateřská léčivá látka vytváří jediný metabolit, N–desethyl, který inhibuje KA–II

méně účinně než mateřská léčivá látka, ale inhibuje i méně aktivní izoenzym (KA–I). Metabolit se také hromadí v erytrocytech, kde se primárně váže na KA–I. Dorzolamid se váže se střední intenzitou na proteiny v plazmě (přibližně z 33 %). Dorzolamid se primárně vylučuje v nezměněné podobě močí; metabolit se vylučuje močí rovněž. Po ukončení dávkování se dorzolamid vymývá z erytrocytů nelineárním způsobem; výsledkem je rychlý počáteční pokles koncentrace léčivé látky s následnou pomalejší fází vylučování s poločasem přibližně čtyř měsíců.

Pokud byl dorzolamid podáván perorálně ve snaze napodobit maximální systémovou expozici po dlouhodobé místní aplikaci do oka, bylo ustáleného stavu dosaženo do 13 týdnů. V ustáleném stavu nebyla v plazmě prakticky žádná volná léčivá látka ani metabolit; inhibice KA v červených krvinkách byla nižší, než se předpokládalo, že je nutná k farmakologickému účinku na funkci ledvin nebo dýchání. Podobné farmakokinetické účinky byly pozorovány po chronické místní aplikaci dorzolamid–hydrochloridu. Někteří starší pacienti s poruchou funkce ledvin (odhadnutá hodnota CrCl 30–60 ml/min) vykazovali vyšší koncentrace metabolitů v erytrocytech. a z klinického hlediska významné systémové nežádoucí účinky.

Timolol–maleinát

Ve studii plazmatických koncentrací léčivé látky u šesti jedinců byla systémová expozice timololu stanovena po lokální aplikaci očního roztoku timolol–maleinátu 0,5% dvakrát denně. Průměrná hodnota maximální plazmatické koncentrace po ranní aplikaci byla 0,46 ng/ml a po odpolední aplikaci činila 0,35 ng/ml.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Oční a systémový profil bezpečnosti jednotlivých složek je dobře doložen.

Dorzolamid

U králíků, kteří dostávali maternotoxické dávky dorzolamidu spojené s metabolickou acidózou, byly pozorovány malformace těl obratlů.

Timolol

Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinek.

Navíc nebyly u zvířat léčených lokálně dorzolamid–hydrochloridem a timolol–maleinátem v oftalmickém roztoku ani se současně aplikovaným dorzolamid–hydrochloridem a timolol–maleinátem pozorovány žádné nežádoucí účinky na oči. Studie *in vitro* a *in vivo* s každou ze složek mutagenní potenciál neprokázaly. Při terapeutických dávkách přípravku Cosopt (bez konzervační látky) se proto nepředpokládá významné riziko pro bezpečnost člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hyetelosa

Mannitol

Dihydrát natrium-citrátu

Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po prvním otevření lahvičky: 2 měsíce

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Podmínky uchovávání po prvním otevření viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Deset ml roztoku v bílé LDPE lahvičce s bílou HDPE tryskou Novelia a modrým silikonovým ventilem a s bílým HDPE šroubovacím uzávěrem odolným proti poškození.

Velikosti balení:

Balení po 1 lahvičce (10 ml) v krabičce

Upozornění:

V členské zemi EHP, ze které je tento přípravek dovážen (Litva), je přípravek registrován pod názvem Cosopt sine. Tento název je uveden na lahvičce.

Text na lahvičce je v litevštině. Na lahvičce je nalepena etiketa s českým překladem textu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

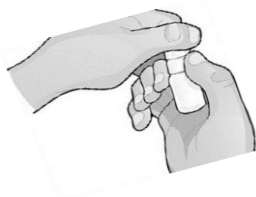
Pokyny k použití

Před použitím očních kapek:

- Před otevřením lahvičky je nutné si umýt ruce.
- Pacient nemá použít tento přípravek, jestliže si před prvním použitím všimne, že těsnění okolo hrdla je poškozeno
- Při první aplikaci před podáním do oka je nutné nejdříve nacvičit pomalým stlačením lahvičky vykápnutí jedné kapky mimo oko.
- Pokud si je pacient jistý podáním jedné kapky, vybere si místo, které mu nejvíce vyhovuje pro aplikaci kapek (může se posadit, ležet na zádech nebo stát před zrcadlem).
- Při každém otevření nové lahvičky je nutné odkápnout jednu kapku do odpadu, aby došlo k aktivaci lahvičky.

Použití:

1. Lahvičku je nutné držet přímo pod víčkem a otáčet víčkem až dojde k jejímu otevření. Je nutné nedotýkat se špičky lahvičky, aby se zabránilo kontaminaci roztoku.



2. Pacient zakloní hlavu a drží lahvičku nad okem.
3. Stáhne dolní víčko a podívá se nahoru. Jemně stiskne lahvičku uprostřed a nechá vykápnout kapku do

oka. Pacient má vzít na vědomí, že může dojít k prodlevě několika sekund mezi stlačením lahvičky a vykápnutím kapky. Nemá stlačovat lahvičku příliš silně.



4. Zavře oko a stlačí vnitřní koutek oka prstem asi na 2 minuty. Toto opatření napomůže tomu, aby se přípravek nedostal do celého těla.
5. Pacient dle doporučení lékaře eventuálně opakuje pokyny v bodech 2 – 4 pro nakapání kapky do druhého oka. Někdy je třeba léčit jenom jedno oko a pacient je informován, zda se to týká a které oko potřebuje léčbu.
6. Po každém použití a před opětovným nasazením musí být lahvička jednou protřepána směrem dolů, bez dotýkání se špičky kapátka, aby se odstranil zbývající roztok. To je nezbytné pro zajištění následujících kapek.



7. Přebytný roztok z kůže v okolí oka se má odstranit.
8. Na konci dvouměsíčního používání přípravku zůstane v lahvičce určité množství přípravku Cosopt bez konzervačních přísad. Pacient se nemá snažit použít přebytný přípravek, který zůstane v lahvičce po dokončení léčby. Oční kapky se nemají používat déle než 2 měsíce po prvním otevření lahvičky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Santen Oy Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finsko

SOUBĚŽNÝ DOVOZCE:

RONCOR s.r.o., č.p. 271, 251 01 Čestlice, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

64/118/17-C/PI/026/22

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 6. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 6. 2023