

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

COSOPT

20 mg/ml + 5 mg/ml, očné roztokové kvapky

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 22,26 mg dorzolamídiu-chloridu, čo zodpovedá 20 mg dorzolamidu a 6,83 mg timolóliu-hydrogenmaleátu, čo zodpovedá 5 mg timololu.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

Jeden ml očných roztokových kvapiek obsahuje 0,075 mg benzalkónium-chloridu a jedna kvapka obsahuje približne 0,002 mg benzalkónium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky

Číry, bezfarebný až takmer bezfarebný, mierne viskózný roztok s pH v rozmedzí 5,5 a 5,8 a s osmolalitou 242–323 mOsmol/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

COSOPT je indikovaný na liečbu zvýšeného vnútroočného tlaku (IOP) pacientom s glaukómom s otvoreným uhlom alebo pseudoexfoliatívnym glaukómom, keď liečba lokálnymi betablokátormi nie je dostatočná.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Dávka je jedna kvapka COSOPTU do (spojkového vaku) postihnutého oka (očí) dvakrát denne.

Ak sa používa aj iný lokálny očný liek, medzi aplikáciou COSOPTU a ďalšieho lieku musí byť interval aspoň desať minút.

Pacientov treba poučiť, aby si pred použitím umyli ruky a zabránili dotyku špičky dávkovacej fľašky s okom alebo okolitými štruktúrami.

Pacientov treba tiež poučiť, že ak sa s očnými roztokmi zaobchádza nesprávne, môžu sa kontaminovať bežnými baktériami, ktoré spôsobujú infekcie oka. Použitie kontaminovaných roztokov môže viesť k závažnému poškodeniu oka a následnej strate zraku.

Pacienti majú byť informovaní o správnom zaobchádzaní s fľaškami.

### Spôsob podávania

1. Umyte si ruky.
2. Otvorte fľašku. Dávajte veľký pozor, aby ste sa kvapkacou špičkou nedotkli vášho oka, okolitej kože ani prstov.
3. Zakloňte hlavu dozadu a podržte fľašku hore dnom nad okom.
4. Potiahnite spodné viečko smerom dolu a pozerajte smerom nahor. Držte a jemne stlačte fľašku za bočné ploché strany fľašky a nechajte padnúť jednu kvapku do priestoru medzi dolným viečkom a okom.
5. Zavrite oko a zatlačte vnútorný kútik oka prstom asi na dve minúty. Pri použití nazolakrimálnej oklúzie alebo zatvorení viečok na 2 minúty sa zníži systémová absorpcia. To môže mať za následok zníženie systémových vedľajších účinkov a zvýšenie lokálneho účinku.
6. Opakujte kroky 3 až 5 s druhým okom, ak vám tak nariadil lekár.
7. Nasad'te uzáver a dôkladne fľašku uzatvorte.

### Pediatrická populácia

Účinnosť u detí a dospelých nebola stanovená.

Bezpečnosť u detí mladších ako 2 roky nebola stanovená. (Informácia o bezpečnosti u detí vo veku  $\geq 2$  a  $< 6$  rokov, pozri časť 5.1.)

### **4.3 Kontraindikácie**

COSOPT je kontraindikovaný u pacientov s:

- reaktívnym ochorením dýchacích ciest vrátane bronchiálnej astmy alebo bronchiálnej astmy v anamnéze, alebo s ťažkým chronickým obštrukčným ochorením pľúc,
- sínusovou bradykardiou, syndrómom chorého sínusového uzla, sinoatriálnou blokádou, atrioventrikulárnou blokádou druhého alebo tretieho stupňa, ktorá nie je kontrolovaná kardiostimulátorom, manifestným srdcovým zlyhaním, kardiogénnym šokom,
- ťažkým renálnym poškodením (klírens kreatinínu  $< 30$  ml/min) alebo hyperchloremickou acidózou,
- precitlivosťou na jedno alebo obidve liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Vyššie uvedené kontraindikácie vyplývajú zo zložiek lieku, nie z ich kombinácie.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Kardiovaskulárne/respiračné reakcie

Tak ako iné lokálne podávané liečivá, ktoré sa aplikujú do očí, aj timolol sa absorbuje systémovo. Vzhľadom na betaadrenergnú zložku, timolol, sa môžu objaviť rovnaké typy kardiovaskulárnych, pulmonálnych alebo iných nežiaducich reakcií, ako sa pozorovali pri systémových betaadrenergných blokátoroch. Výskyt systémových nežiaducich reakcií po lokálnom podaní do oka je nižší ako pri systémovom podaní. Zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

#### *Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

U pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami (napr. koronárna choroba srdca, Prinzmetalova angína a zlyhávanie srdca) a hypotenziou sa má liečba betablokátormi vážne posúdiť a má sa zväžiť liečba

inými liečivami. U pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami sa majú sledovať znaky zhoršenia týchto ochorení a nežiaducich reakcií.

U pacientov so srdcovou blokádou prvého stupňa sa betablokátory majú podávať len s opatnosťou, vzhľadom na ich negatívny účinok na čas srdcovej kondukcie.

#### *Poruchy ciev*

Pacienti s ťažkou poruchou/ochoreniami periférnej cirkulácie (t.j. ťažké formy Raynaudovej choroby alebo Raynaudovho syndrómu) sa majú liečiť s opatnosťou.

#### *Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*

U pacientov s astmou sa po podaní niektorých betablokátorov na očné použitie hlásili reakcie dýchacej sústavy vrátane úmrtia na bronchospazmus.

COSOPT sa má používať s opatnosťou u pacientov s miernou/stredne závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) a len ak možný prínos prevažuje nad možným rizikom.

#### Hepatálne poškodenie

U pacientov s poškodením pečene sa tento liek nesledoval, preto sa má u takýchto pacientov podávať s opatnosťou.

#### Imunológia a precitlivenosť

Tak ako iné lokálne podávané očné lieky, aj tento liek sa môže absorbovať systémovo. Dorzolamid obsahuje sulfónamidovú skupinu, ktorá sa vyskytuje aj pri sulfónamidoch. Pri lokálnom podávaní sa teda môžu vyskytnúť rovnaké typy nežiaducich reakcií, aké spôsobujú sulfónamidy vrátane ťažkých reakcií, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. Ak sa vyskytnú známky závažných reakcií alebo precitlivenosti, prerušte používanie tohto lieku.

Pri tomto lieku sa pozorovali lokálne očné nežiaduce účinky podobné tým, ktoré sa pozorovali pri očných kvapkách s dorzolamídiomchloridom. Ak sa takéto reakcie objavia, je potrebné zvážiť vysadenie tohto lieku.

Pacienti s atopiou alebo ťažkou anafylaktickou reakciou na rôzne alergény v anamnéze môžu byť počas užívania betablokátorov reaktívnejší na opakovanú expozíciu takýmto alergénom a nemusia odpovedať na zvyčajnú dávku adrenalínu používaného na liečbu anafylaktických reakcií.

#### Súbežné podávanie iných liečiv

Ak sa timolol podáva pacientom, ktorí už užívajú systémové betablokátory, môže sa zosilniť účinok na vnútroočný tlak alebo známe účinky systémových betablokátorov. Odpoveď týchto pacientov sa má pozorne sledovať. Neodporúča sa používanie dvoch lokálne podávaných betaadrenergických blokátorov (pozri časť 4.5).

Používanie dorzolamidu s perorálnymi inhibítormi karboanhydrázy sa neodporúča.

#### Ukončenie liečby

Ak je potrebné prerušenie podávania očného timololu u pacientov s koronárnou chorobou srdca, liečba sa má vysadiť postupne, tak ako pri systémových betablokátoroch.

### Ďalšie účinky betablokády

#### *Hypoglykémia/diabetes*

Betablokátory sa majú podávať s opatrnosťou u pacientov s pravdepodobnosťou vzniku spontánnej hypoglykémie alebo u pacientov s labilným diabetom, pretože betablokátory môžu maskovať znaky a príznaky akútnej hypoglykémie.

Betablokátory môžu tiež maskovať znaky hypertyreózy. Náhle vysadenie liečby betablokátormi môže urýchliť zhoršenie príznakov.

#### *Ochorenia rohovky*

Betablokátory na očné použitie môžu vyvolať suchosť očí. Pacienti s ochoreniami rohovky sa majú liečiť s opatrnosťou.

#### *Anestézia pri chirurgickom zákroku*

Očné lieky s obsahom betablokátorov môžu blokovать systémové účinky betaagonistov, napr. adrenalínu. Ak pacient dostáva timolol, anesteziológ má byť o tom informovaný.

Liečba betablokátormi môže zhoršiť príznaky myasténie gravis.

### Ďalšie účinky inhibície karboanhydrázy

Liečba perorálnymi inhibítormi karboanhydrázy je spojená s urolitiázou ako následkom poruchy acidobázy, hlavne u pacientov s obličkovými kameňmi v anamnéze. Hoci sa pri tomto lieku nepozorovali žiadne poruchy acidobázy, zriedkavo bola hlásená urolitiáza. Pretože COSOPT obsahuje lokálny inhibítor karboanhydrázy, ktorý sa absorbuje systémovo, pacienti s obličkovými kameňmi v anamnéze môžu mať pri používaní tohto lieku zvýšené riziko urolitiázy.

### Iné

Liečba pacientov s akútnym glaukómom s uzavretým uhlom si vyžaduje okrem podávania látok znižujúcich vnútroočný tlak aj ďalšie terapeutické zákroky. U pacientov s akútnym glaukómom s uzavretým uhlom sa tento liek nesledoval.

Pri používaní dorzolamidu sa hlásil edém rohovky a ireverzibilná dekompenzácia rohovky u pacientov s už existujúcim chronickým poškodením rohovky a/alebo s vnútroočnou operáciou v anamnéze. U pacientov s nízkym počtom endoteliálnych buniek existuje zvýšená možnosť vzniku edému rohovky. Pri predpisovaní COSOPTU týmto skupinám pacientov sa má postupovať s opatrnosťou.

Pri podávaní liečby potláčajúcej sekréciu komorového moku (napr. timolol, acetazolamid) sa po filtračných výkonoch vyskytlo odchlípenie chorioidey.

Tak ako pri ostatných antiglaukomatóznych liekoch, po dlhodobej liečbe boli u niektorých pacientov hlásené vymiznutia odpovede na lokálny timolólium-hydrogenmaleát. V klinických štúdiách, v ktorých sa sledovalo 164 pacientov počas najmenej troch rokov, sa však po počiatočnej stabilizácii nepozoroval žiadny významný rozdiel v priemernom vnútroočnom tlaku.

### Benzalkónium-chlorid

Bolo hlásené, že benzalkónium-chlorid spôsobuje podráždenie očí, príznaky suchých očí a môže ovplyvniť slzný film a povrch rohovky. Liek sa musí používať s opatrnosťou u pacientov so suchými očami a u pacientov, ktorí môžu mať poškodenú rohovku. V prípade dlhodobého použitia musia byť pacienti monitorovaní.

### Používanie kontaktných šošoviek

COSOPT obsahuje konzervačnú látku benzalkónium-chlorid. Pred použitím tohto lieku sa majú vybrať kontaktné šošovky a naspäť sa majú vložiť po 15 minútach. Benzalkónium-chlorid je známy tým, že môže zmeniť farbu mäkkých kontaktných šošoviek.

### Pediatrická populácia

Pozri časť 5.1.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Špecifické interakčné štúdie s COSOPTOM sa neuskutočnili.

V klinických štúdiách sa súbežne s týmto liekom podávali tieto systémové liečivá, pričom sa nepozorovali nežiaduce interakcie: ACE inhibítory, blokátory kalciového kanála, diuretiká, nesteroidné protizápalové lieky vrátane kyseliny acetylsalicylovej a hormóny (napr. estrogén, inzulín, tyroxín).

Existuje možnosť aditívnych účinkov vedúcich k hypotenzii a/alebo výraznej bradykardii pri súbežnom podaní očného roztoku betablokátorov súbežne s perorálnymi blokátormi kalciového kanála, liečivami znižujúcimi hladiny katecholamínov alebo betaadrenergnými blokátormi, antiarytmikami (vrátane amiodarónu), digitalisovými glykozidmi, parasimpatomimetikami, guanetidínom, omamnými látkami a inhibítormi monoaminoxidázy (MAO).

Počas kombinovanej liečby inhibítormi CYP2D6 (napr. chinidín, fluoxetín, paroxetín) a timololom bola hlásená zosilnená systémová betablokáda (napr. znížená frekvencia srdca, depresia).

Hoci samotný COSOPT má malý alebo nemá žiaden účinok na veľkosť zrenice, zriedkavo bola hlásená mydriáza pri súbežnom používaní očného roztoku betablokátorov a adrenalínu.

Betablokátory môžu zvýšiť hypoglykemický účinok antidiabetík.

Perorálne betaadrenergne blokátory môžu exacerbovať hypertenziu, ktorá môže vzniknúť po vysadení klonidínu.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

COSOPT sa nesmie používať počas gravidity.

#### Dorzolamid

Nie sú dostupné dostatočné klinické údaje u exponovaných gravidít. U králikov mal dorzolamid v maternotoxických dávkach teratogénny účinok (pozri časť 5.3).

#### Timolol

Neexistujú dostatočné údaje pre používanie timololu u gravidných žien. Timolol sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Epidemiologické štúdie nepreukázali malformačné účinky, ale preukázali riziko spomalenia intrauterinného rastu, ak sa betablokátory podávali perorálne. Navyše, ak sa betablokátory podávali do pôrodu, u novorodenca sa pozorovali znaky a príznaky betablokády (napr. bradykardia, hypotenzia, respiračná tieseň a hypoglykémia). Ak sa tento liek podáva až do pôrodu, novorodenca je potrebné počas prvých dní života starostlivo sledovať.

**Dojčenie**

Nie je známe, či sa dorzolamid vylučuje do materského mlieka u ľudí. U dojčiacich potkanov, ktoré dostávali dorzolamid, sa pozoroval pokles prírastku telesnej hmotnosti plodu.

Betablokátory sa vylučujú do materského mlieka. Pri terapeutických dávkach timololu v očných kvapkách však nie je pravdepodobné, že by sa v materskom mlieku objavili dostatočné množstvá na to, aby vyvolali klinické príznaky betablokády u dojčaťa. Zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Ak je potrebná liečba COSOPTOM, dojčenie sa neodporúča.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

O účinkoch na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje sa nevykonali žiadne štúdie. Možné nežiaduce účinky, ako napr. rozmazané videnie, môžu ovplyvňovať schopnosť niektorých pacientov viesť motorové vozidlá a/alebo obsluhovať stroje.

**4.8 Nežiaduce účinky**

V klinických štúdiách s COSOPTOM boli pozorované nežiaduce reakcie rovnaké s nežiaducimi reakciami predtým hlásenými pri dorzolamídiu-chloride a/alebo timolóliu-hydrogenmaleáte.

V rámci klinických štúdií sa COSOPT podával 1 035 pacientom. Približne 2,4 % všetkých pacientov prerušilo terapiu týmto liekom pre lokálne očné nežiaduce reakcie. Približne 1,2 % všetkých pacientov prerušilo liečbu v dôsledku lokálnych nežiaducich reakcií svedčiacich o alergii alebo precitlivenosti (ako napr. zápal viečka alebo konjunktivitída).

Tak ako iné lokálne podávané liečivá, ktoré sa aplikujú do očí, aj timolol sa absorbuje do systémovej cirkulácie. Môže to spôsobiť podobné nežiaduce účinky, ako sa pozorovali pri systémovej betablokáde. Výskyt systémovej nežiaducich reakcií po lokálnom podaní do oka je nižší ako pri systémovej podaní.

Počas klinických štúdií alebo po uvedení lieku na trh sa hlásili nasledujúce nežiaduce účinky pre COSOPT alebo jednu z jeho zložiek: [veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ) a zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)]

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Zloženie lieku	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme**
Poruchy imunitného systému	<u>COSOPT</u>				znaky a príznaky systémovej alergických reakcií vrátane angioedému, urtikárie, pruritu, vyrážky, anafylaxie	
	<u>očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u>				znaky a príznaky alergických reakcií vrátane angioedému, urtikárie, ohraničenej alebo generalizovanej vyrážky, anafylaxie	pruritus
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u>					hypoglykémia

<b>Trieda orgánových systémov (MedDRA)</b>	<b>Zloženie lieku</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Neznáme**</b>
<b>Psychické poruchy</b>	<u>očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u>			depresia*	insomnia*, nočné mory*, strata pamäti	halucinácie
<b>Poruchy nervového systému</b>	<u>očné roztokové kvapky obsahujúce dorzolamídiomchlorid</u>		bolesť hlavy*		závrat*, parestézia*	
	<u>očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u>		bolesť hlavy*	závrat*, synkopa*	parestézia*, zhoršenie znakov a príznakov myasténia gravis, znížené libido*, cerebrovaskulárna príhoda*, cerebrálna ischémia	
<b>Poruchy oka</b>	<u>COSOPT</u>	pálenie a pichanie	nastrieknutie spojoviek, rozmazané videnie, erózia rohovky, svrbenie očí, slzenie			
	<u>očné roztokové kvapky obsahujúce dorzolamídiom-chlorid</u>		zápal očného viečka*, podráždenie očného viečka*	iridocyklitída*	iritácia vrátane začervenania*, bolesť*, krusty očného viečka*, prechodná myopia (ktorá sa upravila po prerušení liečby), edém rohovky*, očná hypotónia*, odchlípenie chorioidey (po filtračných výkonoch)*	pocit cudzieho telesa v oku
	<u>očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u>		znaky a príznaky očného podráždenia vrátane blefaritídy*, keratitída*, zníženie citlivosti rohovky a suchosť očí*	poruchy videnia vrátane refraktérnych zmien (v niektorých prípadoch v dôsledku vysadenia miotickej liečby)*	ptóza, diplopia, odchlípenie chorioidey po filtračných výkonoch* (pozri 4.4 Osobitné opatrenia o upozornenia pri používaní)	svrbenie, slzenie, začervenanie, rozmazané videnie, erózia rohovky
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	<u>očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u>				tinitus*	

<b>Trieda orgánových systémov (MedDRA)</b>	<b>Zloženie lieku</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Neznáme**</b>
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	<u>očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u>			bradykardia*	bolesť hrudníka*, palpitácie*, edém*, arytmia*, kongestívne srdcové zlyhanie*, zastavenie srdca*, srdcový blok	atrioventrikulárna blokáda, zlyhanie srdca
	<u>očné roztokové kvapky obsahujúce dorzolamídiумchlorid</u>					palpitácie, tachykardia
<b>Poruchy ciev</b>	<u>očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u>				hypotenzia*, klaudikácia, Raynaudov fenomén*, studené ruky a chodidlá*	
	<u>očné roztokové kvapky obsahujúce dorzolamídiумchlorid</u>					hypertenzia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	<u>COSOPT</u>		sinusitída		dýchavičnosť, respiračné zlyhanie, rinitída, zriedkavo bronchospazmus	
	<u>očné roztokové kvapky obsahujúce dorzolamídiумchlorid</u>				epistaxa*	dyspnoe
	<u>očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u>			dyspnoe*	bronchospazmus (predovšetkým u pacientov s bronchospastickým ochorením v anamnéze)*, respiračné zlyhanie, kašeľ*	
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	<u>COSOPT</u>	porucha chuti				
	<u>očné roztokové kvapky obsahujúce dorzolamídiумchlorid</u>		nauzea*		podráždenie hrdla, sucho v ústach*	
	<u>očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u>			nauzea*, dyspepsia*	hnačka, sucho v ústach*	porucha chuti, bolesť brucha, vracanie



Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Zloženie lieku	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>COSOPT</u>				kontaktná dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza	
	očné roztokové kvapky obsahujúce <u>dorzolamídiумchlorid</u>				vyrážka*	
	očné roztokové kvapky obsahujúce <u>timolólium-hydrogenmaleát</u>				alopécia*, psoriáziformná vyrážka alebo exacerbácia psoriázy*	kožná vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	očné roztokové kvapky obsahujúce <u>timolólium-hydrogenmaleát</u>				systémový lupus erythematosus	myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	<u>COSOPT</u>			urolitiáza		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	očné roztokové kvapky obsahujúce <u>timolólium-hydrogenmaleát</u>				Peyronieho choroba*, znížené libido	sexuálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	očné roztokové kvapky obsahujúce <u>dorzolamídiумchlorid</u>		malátnosť/ únavas*			
	očné roztokové kvapky obsahujúce <u>timolólium-hydrogenmaleát</u>			malátnosť/ únavas*		

\* Tieto nežiaduce účinky boli tiež pozorované pri COSOPTTE po uvedení lieku na trh.

\*\* Pri betablokátoroch na očné použitie sa pozorovali ďalšie nežiaduce reakcie a teoreticky sa môžu objaviť pri COSOPTTE.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

#### 4.9 Predávkovanie

O predávkovaní COSOPTOM po jeho náhodnom alebo úmyselnom užití u ľudí nie sú k dispozícii žiadne údaje.

### Príznaky

Existujú správy o neúmyselnom predávkovaní očným roztokom timolólíum-hydrogenmaleátu, ktoré viedlo k podobným systémovým účinkom ako po podaní systémových betaadrenergických blokátorov: závrat, bolesť hlavy, dýchavičnosť, bradykardia, bronchospazmus a zastavenie srdca. Najčastejšie znaky a príznaky, ktoré možno očakávať po predávkovaní dorzolamidom, sú elektrolytová nerovnováha, vývoj acidotického stavu a prípadne účinky na centrálny nervový systém.

O predávkovaní dorzolamídiom-chloridom po jeho náhodnom alebo úmyselnom užití u ľudí sú dostupné len obmedzené údaje. Po perorálnom užití bola hlásená somnolencia. Po lokálnej aplikácii boli hlásené nauzea, závrat, bolesť hlavy, únava, poruchy snov a dysfágia.

### Liečba

Liečba má byť symptomatická a podporná. Treba sledovať hladiny elektrolytov v sére (najmä draslík) a pH krvi. Štúdie preukázali, že timolol sa iba ťažko dialyzuje.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiglaukomatiká a miotiká, betablokátory, timolol, kombinácie, ATC kód: S01ED51

#### Mechanizmus účinku

COSOPT obsahuje dve zložky: dorzolamídiom-chlorid a timolólíum-hydrogenmaleát. Každá z týchto dvoch zložiek znižuje zvýšený vnútroočný tlak znížením sekrécie komorového moku, avšak rozdielnym mechanizmom účinku.

Dorzolamídiom-chlorid je účinný inhibítor ľudskej karboanhydrázy II. Inhibícia karboanhydrázy v ciliárnych výbežkoch oka znižuje sekréciu komorového moku, pravdepodobne tým, že spomaľuje tvorbu bikarbonátových iónov s následným znížením transportu sodíka a tekutiny. Timolólíum-hydrogenmaleát je neselektívny blokátor betaadrenergických receptorov. Presný mechanizmus účinku timolólíum-maleátu v znižovaní vnútroočného tlaku nie je doteraz jasne stanovený, hoci fluorescenčná štúdia a tonografické štúdie naznačujú, že dominantný účinok môže byť v znížení tvorby tekutiny. V niektorých štúdiách sa však pozorovalo tiež mierne zvýšenie odtoku. Kombinovaný účinok týchto dvoch látok vedie k výraznejšiemu zníženiu vnútroočného tlaku (IOP) v porovnaní s účinkom samostatného podania jednotlivých zložiek lieku.

Po lokálnom podaní tohto lieku sa znižuje zvýšený vnútroočný tlak, či už súvisí alebo nesúvisí s glaukómom. Zvýšený vnútroočný tlak je hlavný rizikový faktor v patogenéze poškodenia zrakového nervu a galukomatóznej straty zorného poľa. Tento liek znižuje vnútroočný tlak bez bežných nežiaducich účinkov miotík, ako je šeroslepota, akomodačný kŕč a zúženie zreníc.

#### Farmakodynamické účinky

##### Klinická účinnosť

V klinických štúdiách s dĺžkou trvania do 15 mesiacov sa porovnával vnútroočný tlak znižujúci účinok COSOPTU podávaného dvakrát denne (ráno a večer) s účinkom samostatne alebo súčasne podávaného 0,5 % timololu a 2 % dorzolamidu u pacientov s glaukómom alebo očnou hypertenziou, u ktorých bola v štúdiách kombinovaná terapia považovaná za vhodnú. Patrili sem neliečení pacienti a pacienti neadekvátne kontrolovaní monoterapiou timololom. Väčšina pacientov bola pred zaradením do štúdie liečená lokálnymi betablokátormi v monoterapii. V analýze kombinovaných štúdií bolo zníženie vnútroočného tlaku pri podávaní COSOPTU dvakrát denne výraznejšie ako pri monoterapii buď 2 % dorzolamidom podávaným trikrát denne alebo 0,5 % timololom podávaným dvakrát denne. Zníženie vnútroočného tlaku pri podávaní COSOPTU dvakrát denne bolo ekvivalentné jeho zníženiu pri súčasnej terapii dorzolamidom podávaným dvakrát denne a timololom podávaným dvakrát denne.

Meraním v rôznych časových bodoch bolo preukázané, že zníženie vnútroočného tlaku pri podávaní COSOPTU dvakrát denne trvá počas celého dňa a tento účinok sa udržiava počas dlhodobého podávania.

### Pediatrická populácia

Uskutočnila sa 3-mesačná kontrolovaná štúdia s primárnym cieľom dokumentovať bezpečnosť 2 % očných kvapiek dorzolamídiu-chloridu u detí mladších ako 6 rokov. V nezaslepenej fáze tejto štúdie dostávalo COSOPT 30 pacientov mladších ako 6 rokov a vo veku 2 rokov alebo starších, ktorých vnútroočný tlak nebol dostatočne kontrolovaný monoterapiou dorzolamidom alebo timololom. Účinnosť sa u týchto pacientov nehodnotila. V tejto malej skupine pacientov bolo podávanie COSOPTU dvakrát denne vo všeobecnosti dobre tolerované, 19 pacientov dokončilo liečebné obdobie a 11 pacientov ho prerušilo z dôvodu chirurgického zákroku, zmeny liečby alebo z iných dôvodov.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Dorzolamídiu-chlorid

Na rozdiel od perorálnych inhibítorov karboanhydrázy, lokálne podanie dorzolamídiu-chloridu umožňuje liečivu pôsobiť priamo v oku pri podstatne nižších dávkach a teda pri menšej systémovej expozícii. V klinických štúdiách to viedlo k zníženiu vnútroočného tlaku bez porúch acidobázickej rovnováhy či zmien elektrolytov, ktoré sú typické pre perorálne inhibítory karboanhydrázy.

Pri lokálnom podaní sa dorzolamid dostáva do systémového obehu. Aby sa určil potenciál inhibície systémovej karboanhydrázy po lokálnom podaní, merali sa koncentrácie liečiva a jeho metabolitu v erytrocytoch a plazme a inhibícia karboanhydrázy v erytrocytoch. Dorzolamid sa pri chronickom podávaní kumuluje v erytrocytoch v dôsledku selektívnej väzby na KA-II, pričom v plazme sa udržiava extrémne nízka koncentrácia voľného liečiva. Z materského liečiva sa tvorí jediný N-dezetylovaný metabolit, ktorý inhibuje KA-II menej účinne ako materské liečivo, ale inhibuje aj menej aktívny izoenzým (KA-I). Metabolit sa tiež hromadí v erytrocytoch, kde sa viaže predovšetkým na KA-I. Dorzolamid sa stredne silno viaže na plazmatické bielkoviny (približne 33 %). Dorzolamid sa vylučuje predovšetkým nezmenený močom; metabolit sa tiež vylučuje močom. Po skončení podávania sa dorzolamid vyplavuje z erytrocytov nelineárne, čo má za následok počiatočný rýchly pokles koncentrácie liečiva, po ktorom nasleduje pomalšia eliminačná fáza s polčasom približne štyri mesiace.

Keď sa dorzolamid podával perorálne, aby sa simulovala maximálna systémová expozícia po dlhodobom lokálnom očnom podávaní, rovnovážny stav sa dosiahol do 13 týždňov. V rovnovážnom stave sa v plazme prakticky nenachádzalo žiadne voľné liečivo alebo jeho metabolit. Inhibícia KA v erytrocytoch bola slabšia, než je predpokladaná inhibícia potrebná na farmakologické ovplyvnenie renálnej funkcie alebo dýchania. Podobné farmakokinetické výsledky sa pozorovali po chronickom lokálnom podávaní dorzolamídiu-chloridu. Niektorí starší pacienti s poruchou obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu 30-60 ml/min) mali vyššie koncentrácie metabolitu v erytrocytoch, tomuto nálezu však nebolo možné priamo pripísať žiadne významné rozdiely v inhibícii karboanhydrázy a žiadne klinicky významné systémové nežiaduce účinky.

### Timolólium-hydrogenmaleát

V štúdiu plazmatickej koncentrácie liečiva u 6 osôb bola stanovená systémová expozícia timololu po lokálnom podaní 0,5 % očných kvapiek timolólium-hydrogenmaleátu dvakrát denne. Priemerná maximálna koncentrácia v plazme po rannom podaní bola 0,46 ng/ml a po popoludňajšom podaní 0,35 ng/ml.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Očný a systémový bezpečnostný profil jednotlivých zložiek lieku je dobre stanovený.

#### Dorzolamid

U králikov sa po podaní maternotoxických dávok dorzolamidu spojených s metabolickou acidózou pozorovali malformácie tiel stavcov.

#### Timolol

Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénny účinok.

Navyše, u zvierat, ktorým sa lokálne podávali očné kvapky dorzolamídiu-chloridu a timolólium-hydrogenmaleátu samostatne alebo v kombinácii, sa nepozorovali žiadne oftalmologické nežiaduce účinky. *In vitro* a *in vivo* štúdie s jednotlivými zložkami nepreukázali mutagénny potenciál. Pri podávaní COSOPTU v terapeutických dávkach sa preto nepredpokladá žiadne významné riziko z hľadiska bezpečnosti u človeka.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

benzalkónium-chlorid  
hydroxyetylcelulóza  
manitol (E421)  
citrónan sodný (E331)  
hydroxid sodný (E524) na úpravu pH  
voda na injekcie

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

COSOPT sa nemá používať dlhšie ako 28 dní po prvom otvorení fľašky.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

Uchovávajú sa vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaška COSOPTU obsahuje 5 ml roztoku. Dve rôzne fľašky môžu byť uvedené na trh.

Biela, priesvitná, polyetylénová fľaška s nízkou hustotou, priehľadnou kvapkacou špičkou a bielym uzáverom. Zárukou, že fľaška ešte nebola otvorená, je bezpečnostný prúžok na štítku fľašky.

COSOPT je dostupný v nasledujúcich veľkostiach balenia:

1 x 5 ml (jedna 5 ml fľaška)

3 x 5 ml (tri 5 ml fľašky).

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Santen Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Fínsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

64/0218/00-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. júna 2000  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. marca 2006

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2023