

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

COSOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml přípravku obsahuje dorzolamidi hydrochloridum 22,26 mg odpovídající dorzolamidum 20,0 mg a timololi maleas 6,83 mg odpovídající timololum 5,0 mg.

Jedna kapka (přibližně 0,02-0,04 ml) obsahuje v průměru dorzolamidum 0,6 mg a timololum 0,15 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml přípravku obsahuje 0,075 mg benzalkonium-chloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Čirý, bezbarvý až téměř bezbarvý, mírně viskózní roztok s hodnotou pH v rozmezí 5,5 až 5,8 a osmolalitou 242 až 323 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Indikován k léčbě zvýšeného nitroočního tlaku u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo s pseudoexfoliačním glaukomem, pokud je monoterapie lokálním betablokátořem nedostatečná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka je jedna kapka přípravku Cosopt do (spojivkového vaku) postiženého oka (postižených očí) dvakrát denně.

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

Pacienti musí být poučeni, aby si umyli ruce před použitím přípravku a aby zabránili kontaktu špičky lahvičky s okem nebo okolními tkáněmi.

Pacienti musí 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.

Pacienty je nutno poučit o správné manipulaci s lahvičkami.

Způsob podání

1. Pacienti si umyjí ruce.
2. Otevřou lahvičku. Zvláštní pozornost věnují tomu, aby se špička kapátka nedotkla oka, kůže kolem oka nebo prstů.
3. Zakloní hlavu a drží lahvičku v obrácené poloze nad okem.
4. Stáhnou spodní víčko dolů a podívají se vzhůru. Lehce zmáčknou lahvičku, aby jedna kapka spadla do prostoru mezi víčkem a okem.
5. Zavřou oko a stlačí vnitřní koutek oka prstem asi na 2 minuty. 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.
6. Pokud to nařídí lékař, kroky 3 až 5 pacient opakuje u druhého oka.
7. Uzávěr má být nasazen zpět a lahvička těsně uzavřena.

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).

4.3 Kontraindikace

Přípravek Cosopt je kontraindikován u pacientů s:

- reaktivním onemocněním dýchacích cest včetně astma bronchiale nebo astma bronchiale v anamnéze, těžká forma chronické obstrukční plicní nemoci
- sinusovou bradykardií, sick sinus syndromem, sinoatriální blokádou, AV blokem 2. nebo 3. stupně nekontrolovaným pacemakerem, klinicky zjevným srdečním selháním, kardiogenním šokem
- těžkým poškozením 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 systematicky. Vzhledem k betaadrenergnímu 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. těžká forma Raynaudovy nemoci anebo 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 používán s opatrností a pouze v případě, že potenciální prospěšnost 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.

Imunita a hypersenzitivita

Podobně jako u jiných lokálně aplikovaných oftalmických přípravků může u tohoto léčivého přípravku docházet k systémovému vstřebávání. 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.

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

Souběžná terapie

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 důkladně 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 očního timololu u pacientů s ischemickou chorobou srdeční ukončovat léčbu postupně.

Další účinky blokády betareceptorů

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 příznaky hyperthyroidismu. Náhlé vysazení terapie betablokátory může uspat zhoršení symptomů.

Korneální poruchy

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

Chirurgická anestezie

Oční betablokátory mohou blokovat systémový účinek beta agonistů (např. adrenalinu). Anesteziolog má být informován, jestli pacient používá timolol.

Terapie betablokátory může zhoršit příznaky myasthenia gravis.

Další účinky inhibice karboanhydrázy

Léčba perorálními inhibitory karboanhydrázy byla dávana do souvislosti s urolitiázou v důsledku poruchy acidobazické rovnováhy, zvláště u pacientů s ledvinovými kameny v anamnéze. Přestože při užívání přípravku Cosopt nebyly pozorovány žádné poruchy acidobazické rovnováhy, občas se objevily zprávy o urolitiáze. Protože přípravek Cosopt obsahuje lokální inhibitor karboanhydrázy, který se vstřebává systémově, může u pacientů s ledvinovými kameny v anamnéze při užívání 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 s již přítomnými chronickými vadami rohovky a/nebo s nitroočními operacemi v anamnéze byly při používání dorzolamidu popsány otoky rohovky a ireverzibilní dekompenzace rohovky. U pacientů s nízkými počty endoteliálních buněk je ke vzniku edému rohovky zvýšený potenciál. Při předepisování přípravku Cosopt těmto skupinám pacientů je nutno přijmout bezpečnostní opatření.

Bylo hlášeno odchlípení chorioidey po filtračním zákroku při současném podání léků 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 timolol–maleinát. V klinických studiích sledujících 164 pacientů po dobu minimálně tří let však nebyly po počáteční stabilizaci zjištěny žádné statisticky významné rozdíly v průměrném nitroočním tlaku.

Benzalkonium-chlorid

Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Má být používán s opatrností u pacientů se syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky. Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

Používání kontaktních čoček

Přípravek Cosopt obsahuje jako konzervační látku benzalkonium-chlorid. Kontaktní čočky je třeba před aplikací kapek přípravku Cosopt vyjmout a znovu se smí nasadit až po 15 minutách po použití přípravku. O benzalkonium-chloridu je známo, že zabarvuje měkké 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 byl tento léčivý přípravek používán společně s následujícími systémově podanými přípravky, aniž byly zjištěny nežádoucí účinky: ACE-inhibitory, blokátory kalciových kanálů, diuretika, nesteroidní protizánětlivé přípravky včetně kyseliny acetylsalicylové a hormony (např. estrogen, insulin, 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, látek vyvolávajících depleci katecholaminů, betablokátorů, antiarytmik (včetně amiodaronu), digitalisových glykosidů, parasymptomimetik, guanethidinu, narkotik a inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO).

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

I když má přípravek Cosopt malý nebo nulový účinek na velikost zornice, příležitostně byly hlášeny případy mydriázy, když byly oční betablokátory používány spolu s adrenalinem.

Betablokátory mohou zvýšit hypoglykemický účinek antidiabetik.

Perorálně podávané betaadrenergní blokátory mohou vyvolat rebound hypertenzi, která může následovat po vysazení klonidinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Cosopt se nesmí 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 den po narození pečlivě monitorováni.

Kojení

Není známo, zda se dorzolamid vylučuje do mateřského mléka. U laktujících samic potkanů, jimž byl podán dorzolamid, bylo pozorováno zpomalené přibývání 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 léčba přípravkem Cosopt nezbytná, pak se kojení 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 vozidla a/nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích pro přípravek Cosopt byly pozorovány takové nežádoucí účinky, které byly již dříve hlášeny po podání dorzolamidu a/nebo timololu.

Během klinických studií bylo přípravkem Cosopt léčeno celkem 1 035 pacientů. Přibližně 2,4 % všech pacientů léčbu očním roztokem přípravku Cosopt ukončilo kvůli lokálním očním nežádoucím reakcím; přibližně 1,2 % všech pacientů léčbu ukončilo kvůli lokálním nežádoucím reakcím připomínající alergii nebo hypersenzitivitu (jako je zánět víčka a konjunktivitida).

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.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny pro léčivý přípravek Cosopt nebo jednu z jeho složek, a to buď během klinických studií nebo při použití po uvedení na trh.

[Velmi časté: ($\geq 1/10$), časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté: ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a vzácné: ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), 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</u>				Systémové alergické reakce, včetně angioedému, urtikarie,	

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Formulace	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo**
					pruritu, vyrážky, anafylaktické reakce	
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				Systémové alergické reakce, včetně angioedému, urtikarie, lokalizovanéh o nebo generalizované ho 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*	nespavost*, noční můry*, ztráta paměti	halucinace***
Poruchy nervového systému	<u>Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok</u>		bolest hlavy*		závratě*, parestezie*	

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Formulace	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo**
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>		bolest hlavy*	závratě*, synkopa*	parestezie*, zvýšený výskyt příznaků a známek myasthenia gravis, cerebrovaskulární příhoda*, mozková ischemie	
Poruchy oka	<u>Cosopt</u>	pálení a píchání	konjunktivální injekce, rozmazané vidění, eroze rohovky, svědění oka, slzení			
	<u>Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok</u>		zánět víček*, podráždění víček*	iridocyklitida*	podráždění, včetně zarudnutí*, bolest*, šupinatění víček*, přechodná myopie (která po ukončení léčby vymizela), otok rohovky*, oční hypotonie*, odchlípení cévnatky (po filtračním zákroku)*	pocit cizího tělesa v oku****, fotofobie
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>		příznaky a známky podráždění oka včetně blefaritidy, keratitidy*, snížení citlivosti	poruchy zraku, včetně změn lomu světla (v některých případech v důsledku vysazení miotické	ptóza, diplopie, odchlípnutí cévnatky po filtračním zákroku* (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro	svědění, slzení, zarudnutí, rozmazané vidění, eroze rohovky

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Formulace	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo**
			rohovky a pocit suchého oka*	léčby)*	použití)	
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				tinitus*	
Srdeční poruchy	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>			bradykardie*	bolest na hrudi*, palpitace*, otoky*, arytmie*, městnavé srdeční selhání*, zástava srdce*, srdeční blokáda	atrioventrikulární blok, srdeční selhání
	<u>Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok</u>					palpitace, tachykardie****
Cévní poruchy	<u>Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok</u>					hypertenze****
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				hypotenze*, klaudikace, Raynaudův fenomén*, studené ruce a nohy*	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Cosopt</u>		sinusitida		dušnost, respirační selhání, rinitida, vzácně bronchospasmus	
	<u>Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok</u>				epistaxe*	dušnost****
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>			dušnost*	bronchospasmus (především u pacientů s preexistující bronchospastickou chorobou)*,	

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Formulace	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo**
					respirační selhání, kašel*	
Gastrointestinální poruchy	<u>Cosopt</u>	dysgeuzie				
	<u>Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok</u>		nauzea*		podráždění hrdla, sucho v ústech*	
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>			nauzea*, dyspepsie*	průjem, sucho v ústech*,	dysgeuzie, bolest břicha, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Cosopt</u>				kontaktní dermatitida, Stevensův–Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza	
	<u>Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky, roztok</u>				vyrážka*	
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				alopecie*, psoriaziformní exantém nebo exacerbace psoriázy*	kožní vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				systémový lupus erythematoses	myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	<u>Cosopt</u>			urolithiáza		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				Peyronieova choroba*, snížené libido	sexuální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v	<u>Dorzolamid-hydrochlorid oční kapky,</u>		astenie / únava*			

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Formulace	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo**
místě aplikace	<u>roztok</u>					
	<u>Timolol- maleinát oční kapky, roztok</u>			astenie / únava*		

* Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány i po uvedení přípravku Cosopt na trh.

** Nežádoucí účinky uvedené u timololu byly pozorovány i u ostatních očních betablokátorů a mohou se vyskytnout po podání přípravku Cosopt.

*** Nežádoucí účinky pozorované u timololu

**** Nežádoucí účinky pozorované u dorzolamidu.

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Žádné údaje ohledně předávkování náhodným nebo úmyslným požitím přípravku Cosopt u lidí nejsou k dispozici.

Příznaky

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, bolest 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, bolest 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: Antiglaukomatika a miotika – betablokátory – timolol, kombinace
ATC kód: S01ED51

Mechanismus účinku

Přípravek Cosopt 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 hydrogenuhlčitanových 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 tonografické 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 tento léčivý přípravek 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 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 studiích 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 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 2 x denně na snižování nitroočního tlaku se rovnal účinku současné aplikace dorzolamidu 2 x denně a timololu 2 x denně. Účinek přípravku Cosopt 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.

Pediatrická populace

Byla provedena tři měsíce trvající kontrolovaná klinická studie, jejímž primárním cílem bylo zdokumentování bezpečnosti 2% očního roztoku dorzolamid–hydrochloridu u dětí mladších 6 let. V této studii byl v otevřeném uspořádání přípravek Cosopt podáván 30 pacientům ve věku méně než 6 let ale více nebo rovno než 2 roky, jejichž nitrooční tlak nebyl pomocí monoterapie dorzolamidem nebo timololem odpovídajícím způsobem zvládnut. Účinnost nebyla u těchto pacientů hodnocena. U této malé skupiny pacientů bylo podávání přípravku Cosopt dvakrát denně obecně dobře snášeno,

přičemž 19 pacientů dokončilo celou léčebnou kúru a 11 pacientů léčbu vysadilo kvůli chirurgickému zákroku, 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 červených krvinkách a v plazmě a inhibice karboanhydrázy v červených krvinkách. Při dlouhodobé aplikaci se dorzolamid hromadí v červených krvinkách 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 červených krvinkách, 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 červených krvinek 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 červených krvinkách, tomuto nálezu však nebylo možno přiřadit žádné významné rozdíly v inhibici karboanhydrázy 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 oftalmického roztoku timolol–maleinátu 0,5% dvakrát denně. Střední 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 přípravku

Bezpečnostní profil lokálně i celkově odděleně podaných komponent přípravku je dobře znám.

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 očním roztoku ani 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 se proto nepředpokládá významné riziko pro bezpečnost člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Roztok benzalkonium-chloridu
Hyetelosa
Mannitol (E 421)
Dihydrát natrium-citrátu (E 331)
Roztok hydroxidu sodného (E 524) (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Přípravek Cosopt se nesmí používat déle než 28 dní po prvním otevření lahvičky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvičky přípravku COSOPT obsahují 5 ml roztoku.

Bílá průsvitná lahvička z polyethylenu o nízké hustotě (LDPE) s transparentním kapátkem (LDPE), bílý uzávěr (PP).

Velikosti balení:

1 x 5 ml (jedna 5ml lahvička)

3 x 5 ml (tři 5ml lahvičky)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Santen Oy
Niittyhaankatu 20

33720 Tampere
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

64/634/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6.10.1999

Datum posledního prodloužení registrace: 29.1.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 1. 2026