

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

COSOPT 20 mg/5 mg v 1 ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml kapljic za oko vsebuje 20 mg dorzolamida v obliki 22,26 mg dorzolamidijevega klorida in 5 mg timolola v obliki 6,83 mg timololijevega maleata.

Pomožna snov: benzalkonijev klorid 0,075 mg/ml

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Kapljice za oko, raztopina

Bistra, brezbarvna ali skoraj brezbarvna, rahlo viskozna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

COSOPT je indiciran za zdravljenje zvišanega intraokularnega tlaka (IOT) pri bolnikih z glavkomom z odprtim zakotjem ali psevdooksfoliacijskim glavkomom, kadar zdravljenje z lokalnim antagonistom adrenergičnih receptorjev beta ne zadostuje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerek je ena kapljica zdravila COSOPT v konjunktivalno vrečico prizadetega očesa dvakrat dnevno.

Pri uporabi še kakšnega drugega lokalnega očesnega zdravila je potrebno zdravili vkapati z vsaj deset-minutnim razmikom.

Bolnikom je treba naročiti, naj si pred uporabo zdravila umijejo roke ter da se z vrhom plastenke ne dotikajo očesa ali njegove okolice.

Bolnike je treba poučiti tudi o tem, da se lahko očesna raztopina, če se z njo ravna nepravilno, okuži z običajnimi bakterijami, ki povzročajo očesne okužbe. Zaradi uporabe okužene raztopine lahko pride do resnih poškodb očesa in posledično do izgube vida.

Bolnike je treba podučiti o pravilnem ravnanju z OCUMETER PLUS plastenkami.

Navodila za uporabo

1. Pred prvo uporabo zdravila se prepričajte, da je zaščitni trak na prednji strani plastenke nepretrgan. Reža med platenko in zamaškom je pri še neodprti platenki običajna.
2. Odstranite zaščitni trak.

3. Plastenko odprite tako, da zavrtite pokrovček v smeri puščic na vrhu zamaška. Zamaška kar ne potegnite dol s plastenke. To bi poškodovalo konico plastenke in odmerjanje ne bi bilo več pravo.
4. Glavo nagnite nazaj in rahlo potegnite spodnjo veko navzdol, da nastane žepek med veko in očesom.
5. Obrnite plastenko. S palcem ali kazalcem jo primite na pritistem mestu, kot kaže slika. Rahlo pritisnite, dokler se v oko ne sprostí ena kapljica (kot vam je naročil zdravnik). S KONICO PLASTENKE SE NE SMETE DOTAKNITI OČESA ALI OČESNE VEKE.
6. Če se kapljica po prvem odprtju plastenke ne sprostí zlahka, ponovno namestite zamašek in ga dobro pritisnite na plastenko (ne preveč), nato pa ga odstranite tako, da ga zavrtite v obratni smeri kot kažejo puščice na vrhu zamaška.
7. Ponovite koraka 4 in 5 še pri drugem očesu, če vam je tako naročil zdravnik.
8. Ponovno namestite pokrovček, tako da ga privijate, dokler se tesno ne dotika plastenke. Puščica na levi strani pokrovčka se mora prilegati puščici na levi strani nalepke na plastenki, da je plastenka dobro zaprta. Pokrovčka ne privijte premočno, da se ne poškodujeta plastenka in pokrovček.
9. Konica plastenke je oblikovana tako, da sprostí eno kapljico, zato velikosti odprtine konice NE skušajte povečati.
10. Potem, ko boste vzeli vse predpisane odmerke, bo nekaj zdravila COSOPT ostalo v plastenki. To naj vas ne skrbi, saj je bilo v plastenko dodano nekaj več raztopine. Iz nje boste kljub vsemu dobili ustrezno količino zdravila COSOPT, ki vam jo je predpisal zdravnik. Preostale raztopine ne poskušajte spraviti iz plastenke.

Učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih niso preučevali.

Varnosti pri pediatričnih bolnikih, starih manj kot 2 leti, niso preučevali. (Za informacije glede varnosti pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 2 in < 6 let, glejte poglavje 5.1.)

4.3 Kontraindikacije

COSOPT je kontraindiciran pri bolnikih:

- ki so preobčutljivi za zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov,
- z reaktivno boleznijo zračnih poti, vključno z bronhialno astmo ali bronhialno astmo v anamnezi, ali hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo,
- s sinusno bradikardijo, atrioventrikularnim blokom druge ali tretje stopnje, očitnim srčnim popuščanjem, kardiogenim šokom,
- s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min (0,5 ml/s)) ali hiperkloremično acidozo.

Vse kontraindikacije temeljijo na kontraindikacijah posameznih učinkovin in niso posledica kombinacije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kardiovaskularne/respiratorne reakcije

Kot druge učinkovine za zdravljenje očesnih bolezni za lokalno uporabo se tudi to zdravilo lahko sistemsko absorbira. Timolol je antagonist adrenergičnih receptorjev beta, zato se pri lokalni aplikaciji timolola lahko pojavijo enaki neželeni učinki kot po sistemski uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, vključno s poslabšanjem Prinzmetalove angine, poslabšanjem hudih perifernih in centralnih motenj cirkulacije in hipotenzijo.

Ker zdravilo vsebuje timololijev maleat, moramo pred začetkom zdravljenja z zdravilom COSOPT ustrezno stabilizirati srčno popuščanje. Pri bolnikih s hudim srčnim obolenjem v anamnezi moramo biti pozorni na znake srčnega popuščenja in preverjati pulz.

Po uporabi timololijevega maleata so poročali o respiratornih in kardialnih reakcijah, vključno s smrtjo zaradi bronhospazma pri bolnikih z astmo, redko pa o smrti zaradi odpovedi srca.

Jetrne okvare

Zdravila COSOPT pri bolnikih z okvaro jeter niso preizkušali, zato ga moramo pri njih uporabljati previdno.

Imunologija in preobčutljivost

Kot druge učinkovine za zdravljenje očesnih bolezni za lokalno uporabo, se tudi to zdravilo lahko absorbira sistemsko. Dorzolamid vsebuje sulfonamidno skupino, ki se pojavlja tudi pri sulfonamidih. Zato se pri lokalni uporabi dorzolamida lahko pojavijo enaki neželeni učinki kot pri sistemski uporabi sulfonamidov, vključno s hudimi reakcijami, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Če se pojavijo znaki hudih reakcij ali preobčutljivosti, je potrebno uporabo zdravila prekiniti.

Pri zdravilu COSOPT so bili opaženi lokalni očesni neželeni učinki, podobni tistim, opaženim pri kapljicah za oko z dorzolamidijevim kloridom. Če se take reakcije pojavijo, je potrebno razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom COSOPT.

Bolniki z atopično ali hudo anafilaktično reakcijo na številne alergene v anamnezi so med jemanjem antagonistov adrenergičnih receptorjev beta lahko bolj odzivni na slučajno, diagnostično ali terapevtsko ponovljene izpostavitve takim alergenom. Takšni bolniki so lahko neodzivni na običajne odmerke adrenalina, uporabljenega za zdravljenje anafilaktičnih reakcij.

Sočasno zdravljenje

Sočasno zdravljenje s sledečimi zdravili ni priporočljivo:

- dorzolamid in peroralni zaviralci karboanhidraze
- topikalni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

Ukinitev zdravljenja

Tako kot velja za sistemske antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, moramo tudi v primeru, ko je potrebno ukiniti timolol v pripravkih za oko, pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo, zdravljenje ukinjati postopno.

Dodatni učinki beta-blokade

Zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko zakrije določene simptome hipoglikemije pri bolnikih z diabetesom melitusom ali hipoglikemijo.

Zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko zakrije določene simptome hipertiroidizma. Nenadna ukinitvev zdravljenja z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta lahko povzroči poslabšanje simptomov.

Zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko poslabša simptome miastenije gravis.

Dodatni učinki inhibicije karboanhidraze

Zdravljenje s peroralnimi zaviralci karboanhidraze so povezali s pojavom ledvičnih kamnov, kot posledico motenj kislinsko-bazičnega ravnotežja, še posebej pri bolnikih, ki so kdaj že imeli ledvične

kamne. Čeprav pri zdravlilu COSOPT motenj kislinsko-bazičnega ravnotežja niso opazili, so o ledvičnih kamnih redko poročali. Ker COSOPT vsebuje lokalni zaviralec karboanhidraze, ki se sistemsko absorbira, je pri bolnikih, ki so kdaj že imeli ledvične kamne tveganje za razvoj ledvičnih kamnov večje.

Ostalo

Zdravljenje bolnikov z akutnim glavkomom z zaprtim zakotjem zahteva poleg očesnih hipotenzivnih sredstev še druge terapevtske posege. COSOPT pri bolnikih z akutnim glavkomom z zaprtim zakotjem ni bil preizkušen.

O edemu roženice in ireverzibilni dekompenzaciji roženice so med jemanjem dorzolamida poročali pri bolnikih s predhodnimi kroničnimi okvarami roženice in/ali predhodnimi kirurškimi posegi na očeh. Pri takih bolnikih je treba dorzolamid za topikalno uporabo uporabljati previdno.

Poročali so o pojavu odstopanja žilnice hkrati z očesno hipotonijo po filtracijskih posegih z uporabo zdravil, ki zavirajo nastanek očesne vodke.

Kot pri uporabi drugih zdravil proti glavkomu, so pri nekaterih bolnikih pri podaljšanem zdravljenju, o zmanjšani dovzetnosti poročali tudi za očesni timololijev maleat. Vendar pa v kliničnih raziskavah, v katerih so 164 bolnikov spremljali vsaj tri leta, po začetni stabilizaciji niso opazili nobene pomembne razlike v povprečnem intraokularnem tlaku.

Uporaba kontaktnih leč

COSOPT vsebuje konzervans benzalkonijev klorid, ki lahko povzroči draženje oči. Izogibajte se stiku z mehкими kontaktnimi lečami. Odstranite kontaktne leče pred uporabo in počakajte najmanj 15 minut, preden si jih zopet vstavite. Benzalkonijev klorid lahko obarva mehke kontaktne leče.

Uporaba pri otrocih

Glejte poglavje 5.1.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Z zdravilom COSOPT niso izvedli specifičnih raziskav medsebojnega delovanja zdravil.

V kliničnih raziskavah so brez pojava neželenih interakcij COSOPT uporabljali hkrati s sledečimi sistemskimi zdravili: ACE zaviralci, zaviralci kalcijevih kanalov, diuretiki, nesteroidnimi antirevmatiki (vključno z acetilsalicilno kislino) ter hormoni (npr. estrogen, insulin, tiroksin).

Obstaja pa možnost aditivnih učinkov ter nastanka hipotenzije in/ali opazne bradikardije, kadar se očesna raztopina timololijevega maleata uporablja skupaj s peroralnimi zaviralci kalcijevih kanalov, učinkovinami, ki sproščajo kateholamine, ali antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, antiaritmiki (vključno z amiodaronom), glikozidi digitalisa, parasimpatomimetiki, narkotiki in zaviralci monoaminooksidaze (MAO).

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci CYP2D6 (npr. kinidinom) in timololom so poročali o potencirani sistemski beta blokadi (npr. zmanjšanem srčnem utripu, depresiji).

Čeprav ima COSOPT sam le majhen učinek ali pa sploh nima učinka na velikost zenice, so občasno poročali o midriazi, kot posledici sočasne uporabe očesnega timololijevega maleata in adrenalina.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo hipoglikemični učinek antidiabetikov.

Peroralni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povzročijo hud porast krvnega tlaka, ki se lahko pojavi po nenadnem prenehanju jemanja klonidina.

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporaba med nosečnostjo

Zdravila COSOPT se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dorzolamid

Ustreznih kliničnih podatkov za uporabo med nosečnostjo ni na voljo. Pri kuncih je imel dorzolamid pri maternotoksičnih odmerkih teratogeni učinek (glejte poglavje 5.3).

Timolol

Dobro kontrolirane epidemiološke študije sistemskih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta niso pokazale teratogenih učinkov, pri zarodkih in novorojenčkih pa je prišlo do nekaterih farmakoloških učinkov, kot je bradikardija. Če se zdravilo COSOPT uporablja do poroda, je treba novorojenčka v prvih dneh življenja skrbno nadzorovati.

Uporaba v obdobju dojenja

Ni znano, ali se dorzolamid izloča v materino mleko. Pri doječih podganah, ki so dobivale dorzolamid, so opazili zmanjšano pridobivanje telesne teže mladičev. Timolol se izloča v materino mleko. Če je potrebno zdravljenje z zdravilom COSOPT, dojenje odsvetujemo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Možni neželeni učinki, kot je zamegljen vid, lahko vplivajo na sposobnost nekaterih bolnikov za vožnjo in/ali upravljanje s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah niso opazili nobenih neželenih učinkov, specifičnih za zdravilo COSOPT; neželeni učinki so bili omejeni na tiste, o katerih so poročali predhodno pri dorzolamidijevem kloridu in/ali timololijevem maleatu.

V kliničnih študijah so 1035 bolnikov zdravili z zdravilom COSOPT. Približno 2,4 % vseh bolnikov je prekinilo zdravljenje z zdravilom COSOPT zaradi lokalnih očesnih neželenih učinkov. Približno 1,2 % vseh bolnikov je zdravljenje prekinilo zaradi lokalnih očesnih neželenih učinkov, ki kažejo na alergijo ali preobčutljivost (kot je vnetje veke in vnetje očesne veznice).

V času kliničnih študij ali v obdobju trženja zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih ob uporabi zdravila COSOPT ali ob uporabi posamezne zdravilne učinkovine:

[Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)]

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Kapljice za oko s timololijevim maleatom:

Redke: sistemski eritematozni lupus

Bolezni živčevja:

Kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom:

Pogoste: glavobol*

Redke: omotica*, parestezija*

Kapljice za oko s timololijevim maleatom:

Pogoste: glavobol*

Občasne: omotica*, depresija*

Redke: nespečnost*, nočne more*, izguba spomina, parestezija*, poslabšanje znakov in simptomov miastenije gravis, zmanjšan libido*, možganska kap*

Očesne bolezni:

COSOPT:

Zelo pogoste: pekoč občutek in zbadanje

Pogoste: rdečina očesne veznice, zamegljen vid, erozija roženice, srbenje očesa, solzenje

Kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom:

Pogoste: vnetje očesne veke*, draženje očesne veke*

Občasne: iridociklitis*

Redke: draženje, vključno z rdečino*, bolečina*, krmežljivost*, prehodna miopija (ki po prenehanju zdravljenja izgine), edem roženice*, očesna hipotonija, odstop žilnice (po filtracijskih posegih)*

Kapljice za oko s timololijevim maleatom:

Pogoste: znaki in simptomi draženja očesa, vključno z blefaritisom*, keratitisom*, zmanjšano občutljivostjo roženice in suhimi očmi*

Občasne: motnje vida, vključno s spremembami refrakcije (v nekaterih primerih zaradi prekinitve zdravljenja z miotikom)*

Redke: povešanje očesne veke, diplopija, odstop žilnice (po filtracijskih posegih)*

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Kapljice za oko s timololijevim maleatom:

Redke: tinitus*

Srčne bolezni:

Kapljice za oko s timololijevim maleatom:

Občasne: bradikardija*

Redke: bolečina v prsih*, palpitacije*, aritmija*, kongestivno srčno popuščanje*, srčni blok*, zastoj srca*

Žilne bolezni:

Kapljice za oko s timololijevim maleatom:

Občasne: sinkopa*

Redke: hipotenzija*, edem*, cerebralna ishemijska, klavdikacija, Raynaudov fenomen*, mrzle dlani in stopala*

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

COSOPT:

Pogoste: sinuzitis

Redke: kratka sapa, odpoved dihanja, rinitis

Kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom:

Redke: krvavitev iz nosu*

Kapljice za oko s timololijevim maleatom:

Občasne: dispneja*

Redke: bronhospazem (predvsem pri bolnikih z že obstoječo bronhospastično boleznijo)*, kašelj*

Bolezni prebavil:

COSOPT:

Zelo pogoste: spremenjen okus

Kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom:

Pogoste: navzeja*

Redke: draženje grla, suha usta*

Kapljice za oko s timololijevim maleatom

Občasne: navzeja*, dispepsija*

Redke: diareja, suha usta*

Bolezni kože in podkožja:

COSOPT:

Redke: kontaktni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza

Kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom

Redke: izpuščaj*

Kapljice za oko s timololijevim maleatom:

Redke: plešavost*, psoriaziformen izpuščaj ali poslabšanje luskavice*

Bolezni sečil:

COSOPT:

Občasne: urolitiza

Motnje reprodukcije in dojk:

Kapljice za oko s timololijevim maleatom:

Redke: Peyronijeva bolezen*

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

COSOPT:

Redke: znaki in simptomi sistemskih alergijskih reakcij, vključno z angioedemom, koprivnico, pruritisom, izpuščajem, anafilaksijo, redko bronhospazmom

Kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom:

Pogoste: astenija/utrujenost*

Kapljice za oko s timololijevim maleatom:

Občasne: astenija/utrujenost*

*O naštetih neželenih učinkih so poročali tudi v obdobju trženja zdravila.

Laboratorijski izvidi

V kliničnih raziskavah COSOPT ni bil povezan s klinično pomembnimi motnjami elektrolitov.

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh zaradi slučajnega ali namernega zaužitja zdravila COSOPT ni na voljo nobenih podatkov.

Simptomi

Poročali so o nenamernem prevelikem odmerjanju z očesno raztopino timololijevega maleata, pri katerem je prišlo do sistemskih učinkov, podobnih neželenim učinkom sistemskih β -adrenergičnih antagonistov, kot so: omotica, glavobol, kratka sapa, bradikardija, bronhospazem in zastoj srca. Najpogostejši znaki in simptomi, ki jih pričakujemo pri prevelikih odmerkih dorzolamida, so porušenje elektrolitskega ravnotežja, razvoj acidotičnega stanja in možni učinki na centralni živčni sistem.

Na voljo so omejeni podatki o namernem ali naključnem prekomernem uživanju dorzolamidijevega klorida. Pri peroralni uporabi so poročali o zaspanosti. Pri topikalni uporabi so poročali o siljenju na bruhanje, omotici, glavobolu, utrujenosti, nenavadnih sanjah in disfagiji.

Zdravljenje

Zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno. Potrebno je spremljati koncentracije serumskih elektrolitov (posebno kalija) in krvni pH. Raziskave so pokazale, da se timolol slabo dializira.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta – timolol, kombinacije.

Oznaka ATC: S01ED51

Mehanizem delovanja

COSOPT sestavljata dve učinkovini: dorzolamidijev klorid in timololijev maleat. Obe substanci znižujeta povišani intraokularni tlak (IOT) tako, da zmanjšujeta izločanje očesne vodke, vendar vsaka s svojim mehanizmom delovanja.

Dorzolamidijev klorid je močan zaviralec humane karboanhidraze II. Zaviranje karboanhidraze v ciliarnih grebenih v očesu zmanjša izločanje očesne vodke, verjetno zaradi upočasnevanja nastajanja bikarbonatnih ionov, ki je vzrok zmanjšanemu transportu natrija in tekočine. Timololijev maleat je neselektivni antagonist β -adrenergičnih receptorjev. Točen mehanizem delovanja timololijevega maleata za zmanjševanje intraokularnega tlaka trenutno še ni jasno dognan, vendar pa raziskave s fluoresceinom in tonografske raziskave kažejo, da je prevladujoče delovanje lahko povezano z zmanjšanim nastajanjem vodke. V nekaterih raziskavah so opazili tudi rahlo povečano zmožnost odtekanja. Kombiniran učinek obeh učinkovin povzroči dodatno zmanjšanje intraokularnega tlaka v primerjavi z uporabo ene same učinkovine.

Po lokalni aplikaciji COSOPT zniža povišan intraokularni tlak ne glede na to, ali gre za povezavo z glavkomom ali ne. Povišan intraokularni tlak je glavni dejavnik tveganja v patogenezi poškodbe vidnega živca in glavkomske izgube vidnega polja. COSOPT znižuje intraokularni tlak brez običajnih neželenih škodljivih učinkov, ki so značilni za miotike, npr. slab vid ponoči, akomodacijski spazem in zoženje zenice.

Farmakodinamski učinki

Klinični učinki

Da bi primerjali učinek zdravila COSOPT na zniževanje IOT pri dvakrat dnevnom odmerjanju (zjutraj in zvečer pred spanjem) in samostojnega ali sočasnega zdravljenja z 0,5 % timololom in 2 % dorzolamidom pri bolnikih z glavkomom ali očesno hipertenzijo, za katere je primerno sočasno zdravljenje, so izvedli klinične raziskave, ki so trajale do 15 mesecev. Vključevale so nezdravljene bolnike in bolnike z nezadostnim znižanjem tlaka z monoterapijo s timololom. Večina bolnikov se je pred vključitvijo v raziskavo zdravila z lokalnim antagonistom adrenergičnih receptorjev beta (kot monoterapijo). V analizi kombiniranih raziskav je bil učinek znižanja IOT pri zdravlilu COSOPT pri dvakrat dnevnom odmerjanju večji kot pri monoterapiji z 2 % dorzolamidom trikrat dnevno ali z 0,5 % timololom dvakrat dnevno. Učinek zniževanja IOT zdravila COSOPT dvakrat dnevno je bil ekvivalenten učinku sočasnega zdravljenja z dorzolamidom dvakrat dnevno in timololom dvakrat dnevno. Učinek zniževanja IOT zdravila COSOPT dvakrat dnevno se je pokazal pri merjenjih ob različnih časih skozi cel dan in se je pri dolgotrajni uporabi vzdrževal.

Uporaba pri otrocih

Izvedli 3-mesečno kontrolirano študijo, katere primarni cilj je bil določitev varnosti 2 % očesne raztopine dorzolamidijevega klorida pri otrocih, mlajših od 6 let. V tej študiji je 30 bolnikov, starih 2 leti ali več in manj kot 6 let, pri katerih IOT ni bil ustrezno nadzorovan z monoterapijo z

dorzolamidom ali s timololom, prejemale zdravilo COSOPT v odprti fazi študije. Učinkovitosti pri teh bolnikih niso preučevali. V tej majhni skupini, ki je zdravilo COSOPT prejemale dvakrat na dan, so bolniki zdravilo večinoma dobro prenašali, pri čemer je 19 bolnikov končalo zdravljenje, 11 pa jih je zdravljenje prekinilo prej zaradi operacije, zamenjave zdravljenja ali drugih razlogov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Dorzolamidijev klorid

V nasprotju s peroralnimi zaviralci karboanhidraze (CA) lokalna uporaba dorzolamidijevega klorida omogoča, da učinkovina doseže učinek neposredno v očesu pri bistveno nižjem odmerku in zato z manjšo sistemsko izpostavitvijo. V kliničnih raziskavah je to povzročilo zmanjšanje IOT brez motenj kislinsko-bazičnega ravnotežja ali sprememb v elektrolitih, kar je značilno za peroralne zaviralce karboanhidraze.

Po lokalni uporabi doseže dorzolamid sistemsko cirkulacijo. Za oceno zmožnosti sistemske inhibicije karboanhidraze po lokalni uporabi so merili koncentracije učinkovine in metabolita v eritrocitih in v plazmi ter inhibicijo karboanhidraze v eritrocitih. Dorzolamid se pri kronični uporabi akumulira v eritrocitih, kar je posledica selektivne vezave na CA-II. V plazmi se medtem vzdržujejo ekstremno nizke koncentracije proste učinkovine. Prvotna učinkovina tvori edini N-desetil metabolit, ki CA-II inhibira manj močno kot prvotna učinkovina, vendar pa inhibira tudi manj aktivni izoencim (CA-I). Metabolit se prav tako akumulira v eritrocitih, kjer se primarno veže na CA-I. Dorzolamid se zmerno veže na plazemske proteine (približno 33 %). Primarno se izloča nespremenjen v urin; metabolit se prav tako izloča v urin. Po prenehanju odmerjanja se dorzolamid očisti iz eritrocitov nelinearno, kar na začetku povzroči nagel padec koncentracije učinkovine, nato pa sledi faza počasnejšega izločanja z razpolovnim časom približno 4 mesece.

Da so posnemali maksimalno sistemsko izpostavitvev po dolgotrajni lokalni uporabi v očesu, so dorzolamid aplicirali peroralno. Pri tem je bilo stanje dinamičnega ravnotežja (steady state) doseženo v 13 tednih. V stanju dinamičnega ravnotežja v plazmi ni bilo resnično nič proste učinkovine ali metabolita. Inhibicija CA v eritrocitih je bila manjša od tiste, za katero pričakujemo, da je potrebna za farmakološki učinek na ledvično funkcijo ali dihanje. Podobne farmakokinetične rezultate so opazili po kronični lokalni uporabi dorzolamidijevega klorida. Nekateri starejši bolniki z ledvično okvaro (ocenjen očistek kreatinina 30 - 60 ml/min (0,5 – 1 ml/s)) so imeli večjo koncentracijo metabolita v eritrocitih, vendar nobenih pomembnih razlik v inhibiciji karboanhidraze in nobenih klinično pomembnih sistemskih neželenih škodljivih učinkov, neposredno povezanih s tem odkritjem.

Timololijev maleat

V raziskavi koncentracije učinkovine v plazmi pri šestih osebah so sistemsko izpostavitvev timolola ocenili po dvakrat dnevni lokalni uporabi 0,5 % očesne raztopine timololijevega maleata. Povprečna maksimalna plazemska koncentracija po jutranjem odmerku je bila 0,46 ng/ml, po popoldanskem odmerku pa 0,35 ng/ml.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Očesni in sistemski varnostni profil posamezne učinkovine je dobro preučen.

Dorzolamid

Pri kuncih, ki so prejeli maternotoksični odmerek dorzolamida, povezan z metabolno acidozo, so opazili nepravilnosti vertebralnih teles.

Timolol

Študije na živalih niso pokazale teratogenega učinka.

Poleg tega na živalih, ki so jih lokalno zdravili z očesno raztopino dorzolamidijevega klorida in timololijevega maleata ali sočasno z raztopinama dorzolamidijevega klorida in timololijevega maleata,

niso opazili nobenih neželenih škodljivih učinkov na očeh. Z *in vitro* in *in vivo* raziskavami z vsako od teh učinkovin mutagenosti niso odkrili. Zato pri terapevtskih odmerkih zdravila COSOPT ni pričakovati nobenega pomembnega tveganja za varnost človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzalkonijev klorid
hidroksietilceluloza
manitol (E421)
natrijev citrat (E331)
natrijev hidroksid (E524) za uravnavo pH vrednosti
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

COSOPT se lahko uporablja največ štiri tedne po prvem odprtju plastenke.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

OCUMETER PLUS kapalna plastenka je prosojen vsebnik iz polietilena visoke gostote z zataljeno kapalno konico in dvodelnim zamaškom. Ena stranska ploskev ima upogljivo rebrasto mesto, ki ga pritisnemo in tako sprostimo kapljice. Neprozoren bel dvodelni zamašek pri prvi uporabi prebode kapalno konico, potem pa se zapre in predstavlja samostojen zamašek ves čas uporabe. Zaščitni trak služi kot pokazatelj, da plastenka še ni bila odprta. OCUMETER PLUS kapalna plastenka vsebuje 5 ml raztopine.

COSOPT je na voljo v škatli z eno OCUMETER PLUS kapalno plastenko po 5 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Šmartinska cesta 140
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-614/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Pridobitev dovoljenja za promet: 07.05.1999

Podaljšanje dovoljenja za promet: 14.04.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.05.2011