

## **1. IME ZDRAVILA**

COSOPT brez konzervansa 20 mg/ml + 5 mg/ml kapljice za oko, raztopina, enoodmerni vsebnik

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

1 ml vsebuje 22,26 mg dorzolamidijevega klorida, kar ustreza 20 mg dorzolamida in 6,83 mg timololijevega maleata, kar ustreza 5 mg timolola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Kapljice za oko, raztopina, enoodmerni vsebnik

Bistra, neobarvana do skoraj brezbarvna, rahlo viskozna raztopina.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Indiciran je za zdravljenje zvišanega intraokularnega tlaka (IOT) pri bolnikih z glavkomom z odprtim zakotjem ali psevdoeksfoliacijskim glavkomom, kadar zdravljenje z lokalnim beta zaviralcem ne zadostuje.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Odmerek je ena kapljica zdravila COSOPT brez konzervansa v konjunktivalno vrečico prizadetega očesa (prizadetih očeš) dvakrat dnevno.

Pri uporabi še kakšnega drugega lokalnega očesnega zdravila je potrebno COSOPT brez konzervansa in drugo zdravilo vkapati z vsaj desetminutnim razmikom.

COSOPT brez konzervansa je sterilna raztopina, ki ne vsebuje konzervansa. Raztopina iz posameznega enoodmernega vsebnika se mora uporabiti takoj po odprtju za aplikacijo v prizadeto oko (prizadeti očesi). Preostanek raztopine je potrebno zavreči takoj po uporabi, ker sterilnosti po odprtju posameznega enoodmernega vsebnika ni več mogoče zagotoviti.

Bolnikom je treba naročiti, naj konica vsebnika ne pride v stik z očesom ali njegovo okolico.

Bolnikom je treba povedati tudi to, 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.

### *Navodila za uporabo:*

1. Odprite vrečko, ki vsebuje 15 enoodmernih vsebnikov. V vrečki so 3 dvojni trakovi s po 5 posameznimi enoodmernimi vsebniki.
2. Najprej si umijte roke, nato pa odloomite enoodmerni vsebnik z dvojnega traka in zavrtite in odprite konico enoodmernega vsebnika.
3. Glavo nagnite nazaj in rahlo potegnite spodnjo veko navzdol, da nastane žep med veko in očesom.
4. V prizadeto oko (očesi) sprostite eno kapljico, tako kot vam je naročil zdravnik. Vsak enoodmerni vsebnik vsebuje dovolj raztopine za obe očesi.
5. Po aplikaciji zavrzite uporabljen enoodmerni vsebnik, tudi če je v njem preostala raztopina.
6. Shranite preostale enoodmerne vsebnike v vrečki; preostale enoodmerne vsebnike je potrebno uporabiti v 15 dneh po odprtju vrečke.

### Uporaba pri otrocih

Učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih niso preučevali.

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

### **4.3 Kontraindikacije**

COSOPT brez konzervansa je kontraindiciran pri bolnikih:

- 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) ali hiperkloremično acidozo,
- ki so preobčutljivi za katerokoli sestavino tega zdravila.

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 beta zaviralec, zato se pri lokalni aplikaciji timolola lahko pojavijo enaki neželeni učinki kot po sistemski uporabi beta zaviralcev, 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 brez konzervansa ustrezno stabilizirati srčno popuščanje. Pri bolnikih s hudim srčnim obolenjem v anamnezi moramo biti pozorni na znake srčnega popuščanja 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 brez konzervansa 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 zdravilo COSOPT brez konzervansa 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 brez konzervansa 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 brez konzervansa.

Bolniki z atopično ali hudo anafilaktično reakcijo na številne alergene v anamnezi, so med jemanjem beta zaviralcev 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
- lokalni adrenergični beta zaviralci

### Ukinitev zdravljenja

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

### Dodatni učinki beta-blokade

Zdravljenje z beta zaviralci lahko zakrije določene simptome hipoglikemije pri bolnikih z diabetesom melitusom ali hipoglikemijo.

Zdravljenje z beta zaviralci lahko zakrije določene simptome hipertiroidizma. Nenadna ukinitve zdravljenja z beta zaviralcem lahko povzroči poslabšanje simptomov.

Zdravljenje z beta zaviralci 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 (oblika s konzervansom) motenj kislinsko-bazičnega ravnotežja niso opazili, so o ledvičnih kamnih redko poročali. Ker COSOPT brez konzervansa vsebuje lokalni zaviralec karboanhidraze, ki se sistemsko absorbira, je pri bolnikih, ki so kdaj že imeli ledvične kamne, pri uporabi zdravila COSOPT brez konzervansa 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 brez konzervansa 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 lokalno 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 dovtetnosti 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

Zdravila COSOPT brez konzervansa pri bolnikih, ki nosijo kontaktne leče, niso preizkušali.

### *Uporaba pri otrocih*

Glejte poglavje 5.1.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Posebni študij medsebojnega delovanja z zdravilom COSOPT brez konzervansa niso izvedli.

V kliničnih študijah so COSOPT brez konzervansa brez pojava neželenih interakcij 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 beta adrenergičnimi zaviralci, antiaritmiki

(vključno z amiodaronom), glikozidi digitalisa, parasimpatomimetiki, narkotiki in zaviralci monoaminooksidaze (MAO).

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

Čeprav ima COSOPT (oblika s konzervansom) 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 epinefrina (adrenalina).

Beta zaviralci lahko povečajo hipoglikemični učinek antidiabetikov.

Peroralni beta adrenergični zaviralci lahko povzročijo hud porast krvnega tlaka, ki se lahko pojavi po nenadnem prenehanju jemanja klonidina.

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

##### Uporaba med nosečnostjo

COSOPT brez konzervansa naj se v nosečnosti ne uporablja.

##### Dorzolamid

Ustreznih kliničnih podatkov v nosečnosti ni na voljo. Pri kuncih je imel dorzolamid pri maternotoksičnih odmerkih teratogeni učinek (glejte poglavje 5.3).

##### Timolol

Dobro kontrolirane epidemiološke študije sistemskih beta zaviralcev niso pokazale teratogenih učinkov, pri fetusu in novorojencih pa je prišlo do nekaterih farmakoloških učinkov, kot je bradikardija. Če se zdravilo COSOPT brez konzervansa uporablja do poroda, je potreben skrben nadzor novorojenca v prvih dneh življenja.

##### 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 zdravljenje z zdravilom COSOPT brez konzervansa potrebno, se dojenje odsvetuje.

#### **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 brez konzervansa; neželeni učinki so bili omejeni na tiste, o katerih so poročali predhodno pri zdravilu COSOPT (oblika s konzervansom), dorzolamidijevem kloridu in/ali timololijevem maleatu.

V kliničnih študijah so 1035 bolnikov zdravili z zdravilom COSOPT (oblika s konzervansom). Približno 2,4 % vseh bolnikov je prekinilo zdravljenje z zdravilom COSOPT (oblika s konzervansom) 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).

Zdravilo COSOPT brez konzervansa je imel v dvojno slepi, kontrolirani študiji z multiplimi odmerki podoben varnostni profil kot zdravilo COSOPT (oblika s konzervansom).

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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) in redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ )]

***Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:***

Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina:

*Redko:* sistemski eritematozni lupus

***Bolezni živčevja:***

Kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina:

*Pogosto:* glavobol\*

*Redko:* omotica\*, parestezija\*

Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina:

*Pogosto:* glavobol\*

*Občasno:* omotica\*, depresija\*

*Redko:* nespečnost\*, nočne more\*, izguba spomina, parestezija\*, povečanje znakov in simptomov miastenije gravis, zmanjšan libido\*, cerebrovaskularna nezgoda\*

***Očesne bolezni:***

COSOPT:

*Zelo pogosto:* pekoč občutek in zbadanje

*Pogosto:* prizadetost očesne veznice, zamegljen vid, erozija roženice, srbenje očesa, solzenje

Kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina:

*Pogosto:* vnetje očesne veke\*, draženje očesne veke\*

*Občasno:* iridociklitis\*

*Redko:* draženje, vključno z rdečino\*, bolečina\*, krastavost očesne veke\*, prehodna miopija (ki po prenehanju zdravljenja izgine), edem roženice\*, očesna hipotonija, odstop žilnice (po filtracijskih posegih)\*

Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina:

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

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

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

***Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:***

Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina:

*Redko:* tinitus\*

***Srčne in žilne bolezni:***

Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina:

*Občasno:* bradikardija\*, sinkopa\*

*Redko:* hipotenzija\*, bolečina v prsih\*, palpitacije\*, edem\*, aritmija\*, kongestivno srčno popuščanje\*, srčni blok\*, zastoj srca\*, cerebralna ishemija, klavdikacija, Raynaudov fenomen\*, mrzle dlani in stopala\*

***Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:***

COSOPT:

*Pogosto:* sinuzitis

*Redko:* kratka sapa, odpoved dihanja, rinitis

Kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina:

*Redko:* krvavitev iz nosu\*

Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina:

*Občasno:* dispneja\*

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

***Bolezni prebavil:***

COSOPT:

*Zelo pogosto:* spremenjen okus

Kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina:

*Pogosto:* navzea\*

*Redko:* draženje grla, suha usta\*

Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina

*Občasno:* navzea\*, dispepsija\*

*Redko:* diareja, suha usta\*

***Bolezni kože in podkožja:***

COSOPT:

*Redko:* kontaktni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza

Kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina:

*Redko:* izpuščaj\*

Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina:

*Redko:* plešavost\*, psoriaziformen izpuščaj ali poslabšanje luskavice\*

***Bolezni sečil:***

COSOPT:

*Občasno:* urolitiaza

***Motnje reprodukcije in dojk:***

Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina:

*Redko:* Peyronijeva bolezen\*

### ***Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:***

#### **COSOPT:**

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

#### **Kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina:**

*Pogosto:* splošna oslabelost/utrujenost\*

#### **Kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina:**

*Občasno:* splošna oslabelost/utrujenost\*

\*O naštetih neželenih učinkih so poročali tudi v obdobju trženja zdravila COSOPT (oblika s konzervansom)

### **Laboratorijski izvidi**

V kliničnih študijah COSOPT (oblika s konzervansom) ni bil povezan s klinično pomembnimi motnjami elektrolitov.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja pri ljudeh zaradi slučajnega ali namernega zaužitja zdravila COSOPT (oblika s konzervansom) ali zdravila COSOPT brez konzervansa.

### **Simptomi**

Poročali so o nenamernem prevelikem odmerjanju z očesno raztopino timololijevega maleata, pri katerem je prišlo do sistemskih učinkov, podobnih neželenim učinkom sistemskih beta adrenergičnih zaviralcev, kot so: omotica, glavobol, kratka sapa, bradikardija, bronhospazem in zastoj srca. Najpogostejši znaki in simptomi, ki jih pričakujemo pri prevelikem odmerjanju z dorzolamidom, 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 lokalni uporabi so poročali o navzei, omotici, glavobolu, utrujenosti, nenavadnih sanjah in disfagiji.

### **Zdravljenje**

Zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno. Potrebno je spremljati koncentracije serumskih elektrolitov (posebno kalija) in pH krvi. 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, Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, timolol, kombinacije, oznaka ATC: S01ED51

### **Mehanizem delovanja**

COSOPT brez konzervansa 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  $\beta$ -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 brez konzervansa 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 brez konzervansa 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 (oblika s konzervansom) na zniževanje IOT pri dvakratnem 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 beta zaviralcem (kot monoterapijo). V analizi kombiniranih raziskav je bil učinek znižanja IOT pri zdravilu COSOPT (oblika s konzervansom) 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 (oblika s konzervansom) dvakrat dnevno je bil ekvivalenten učinku sočasnega zdravljenja z dorzolamidom dvakrat dnevno in s timololom dvakrat dnevno. Učinek zniževanja IOT zdravila COSOPT (oblika s konzervansom) dvakrat dnevno se je pokazal pri merjenjih ob različnih časih skozi cel dan in se je pri dolgotrajni uporabi vzdrževal.

V kontrolirani, paralelni, dvojno slepi študiji s primerjalnim zdravilom pri 261 bolnikih z zvišanim intraokularnim pritiskom  $\geq 22$  mmHg v enem ali v obeh očesih je imelo zdravilo COSOPT brez konzervansa učinek znižanja IOT podoben učinku zdravila COSOPT (oblika s konzervansom). Varnostni profil zdravila COSOPT brez konzervansa je podoben tistemu z zdravilom COSOPT (oblika s konzervansom).

#### *Uporaba pri otrocih*

Izvedli so trimesečno kontrolirano študijo, katere primarni namen je bil spremljanje varnosti 2 % očesne raztopine dorzolamidijevega klorida pri otrocih, starih manj kot šest let. V tej študiji je 30 bolnikov, starih manj kot šest let in starih dve leti ali več, pri katerih IOT ni bil primerno

nadzorovan z monoterapijo z dorzolamidom ali s timololom, prejelo zdravilo COSOPT (oblika s konzervansom) v odprti fazi študije. Učinkovitosti pri teh bolnikih niso preučevali. V tej majhni skupini bolnikov, ki je zdravilo COSOPT (oblika s konzervansom) prejela dvakrat na dan, so bolniki zdravilo na splošno dobro prenašali, pri čemer jih je 19 končalo zdravljenje, 11 pa jih je zdravljenje prekinilo zaradi operacije, zamenjave zdravljenja ali drugih razlogov.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### *Dorzolamidjev klorid*

V nasprotju s peroralnimi zaviralci karboanhidraze (CA-carbonic anhydrase) lokalna uporaba dorzolamidjevega 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 znižanje 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 ravnotežje (steady state) doseženo v 13 tednih. V stanju 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 dorzolamidjevega klorida. Nekateri starejši bolniki z ledvično okvaro (ocenjen očistek kreatinina 30 - 60 ml/min) 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 študiji koncentracije učinkovine v plazmi pri šestih osebah so sistemsko izpostavitvev timolola ocenili po dvakrat dnevni lokalni uporabi 0,5 % očne raztopine timololjevega 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 brez konzervansa ni pričakovati nobenega pomembnega tveganja za varnost človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

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.

Po prvem odprtju vrečke: 15 dni. Neuporabljen enoodmerni vsebnik po tem času zavržite.

Odprt enoodmerni vsebnik zavržite takoj po uporabi.

### **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**

COSOPT brez konzervansa je na voljo v 0,2 ml enoodmernih vsebnikih iz polietilena nizke gostote in v aluminijastih vrečkah, ki vsebujejo 15 enoodmernih vsebnikov.

Pakiranja:

30 x 0,2 ml (2 vrečki s po 15 enoodmernimi vsebniki)  
60 x 0,2 ml (4 vrečke s po 15 enoodmernimi vsebniki)  
120 x 0,2 ml (8 vrečk s po 15 enoodmernimi vsebniki)

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

#### **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

5363-I-1139/09  
5363-I-1140/09

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19.12.2006  
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 10.12.2008

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

06.05.2010