Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

COSOPT iMulti 20 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 22,26 mg dorzolamidklorida, što odgovara 20 mg dorzolamida i 6,83 mg timololmaleata, što odgovara 5 mg timolola.

Jedna kap (približno 0,03 mL) sadrži približno 0,6 mg dorzolamida i 0,15 mg timolola.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.

Bistra, bezbojna do gotovo bezbojna, blago viskozna otopina, gotovo bez vidljivih čestica čiji je pH između 5,5 i 5,9 a osmolalnost 240 do 325 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Indiciran za liječenje povišenog intraokularnog tlaka (IOP) u bolesnika s glaukomom otvorenoga kuta ili s pseudoeksfolijativnim glaukomom kad lokalna monoterapija beta-blokatorima nije dovoljna.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza je jedna kap lijeka COSOPT iMulti (u konjunktivalnu vrećicu) u zahvaćeno oko (oči) dvaput na dan.

Ako se primjenjuje drugi oftalmološki lijek, COSOPT iMulti i taj drugi lijek moraju se primijeniti u razmaku od najmanje deset minuta.

Ovaj lijek je sterilna otopina koja ne sadrži konzervans.

Bolesnike je potrebno upozoriti da operu ruke prije primjene i da paze da spremnik ne dođe u dodir s okom ili okolnim tkivom jer to može uzrokovati ozljedu oka (vidjeti upute za uporabu).

Bolesnike također treba upozoriti da se otopine za oči, ako se njima ne rukuje ispravno, mogu kontaminirati čestim bakterijama za koje se zna da uzrokuju infekcije očiju. Primjena kontaminirane otopine može izazvati ozbiljno oštećenje oka i rezultirati gubitkom vida.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost u pedijatrijske populacije nije ustanovljena.

HALMED
03 - 04 - 2026
ODOBRENO

Sigurnost primjene u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci o sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika u dobi ≥ 2 i < 6 godina opisani su u dijelu 5.1.

Način primjene

Pri korištenju nazolakrimalne okluzije ili pri zatvaranju kapaka na 2 minute smanjuje se sistemska apsorpcija. To može dovesti do smanjenja sistemskih nuspojava i povećanja lokalne aktivnosti.

Bolesnike treba upoznati s pravilnim rukovanjem višedoznog spremnika. Za način primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

COSOPT iMulti je kontraindiciran u bolesnika sa:
- reaktivnom bolešću dišnih putova, uključujući bronhalnu astmu ili bronhalnu astmu u anamnezi ili tešku kroničnu opstruktivnu bolest pluća,
- sinusnom bradikardijom, sindromom bolesnog sinusa, sinoatrijskim blokom, atrioventrikularnim blokom drugog i trećeg stupnja koji nije kontroliran električnim stimulatorom srca, manifestnim zatajenjem srca, kardiogenim šokom,
- teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl < 30 ml/min) i hiperkloremičnom acidozom,
- preosjetljivošću na jednu ili obje djelatne tvari ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Spomenuti se podaci odnose na zasebne komponente lijeka i ne moraju vrijediti samo za njihovu kombinaciju.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kardiovaskularne/respiratorne reakcije

Kao i drugi lokalno primijenjeni oftalmološki lijekovi, timolol se sistemski apsorbira. Budući da sadrži beta-adrenergičku komponentu, mogu nastupiti iste vrste kardiovaskularnih, plućnih i drugih nuspojava koje se pojavljuju i pri sistemskoj primjeni beta-blokatora. Incidencija sistemskih nuspojava nakon lokalne oftalmološke primjene niža je nego kod sistemske primjene. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Srčani poremećaji:
U bolesnika s kardiovaskularnim bolestima (npr. koronarna bolest srca, Prinzmetalova angina i zatajenje srca) i hipotenzijom, potrebno je kritički procijeniti terapiju beta-blokatorima i razmotriti terapiju drugim djelatnim tvarima. Bolesnici s kardiovaskularnim bolestima moraju biti pod nadzorom zbog znakova pogoršanja ovih bolesti i nuspojava.

Zbog svog negativnog učinka na vrijeme provođenja, beta-blokatori se moraju s oprezom davati bolesnicima sa srčanim blokom prvog stupnja.

Krvožilni poremećaji:
Bolesnike s jako narušenom/poremećenom perifernom cirkulacijom (tj. teškim oblicima Raynaudove bolesti ili Raynaudovog sindroma) mora se liječiti s oprezom.

Poremećaji dišnog sustava:
Nakon primjene nekih oftalmoloških beta-blokatora bile su zabilježene respiratorne reakcije, uključujući smrt zbog bronhospazma u bolesnika s astmom.

HALMED
03 - 04 - 2026
ODOBRENO

COSOPT iMulti se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagom/umjerenom kroničnom opstruktivnom bolešću pluća (KOPB) i to samo ako je moguća korist veća od mogućeg rizika.

Oštećenje funkcije jetre

Ovaj se lijek nije ispitivao u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre te ga se u takvih bolesnika treba primjenjivati s oprezom.

Imunologija i preosjetljivost

Kao i drugi lokalno primijenjeni oftalmološki lijekovi, dorzolamid se može sistemski apsorbirati. Dorzolamid sadrži sulfonamidnu skupinu, koja je prisutna i u sulfonamidima. Stoga iste vrste nuspojava koje se javljaju uz sistemsku primjenu sulfonamida mogu nastupiti i uz lokalnu primjenu, uključujući teške reakcije kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Ako nastupe znakovi ozbiljnih nuspojava ili preosjetljivosti, prekinite primjenu ovog lijeka.

Lokalne nuspojave na očima, slične onima koje su primijećene pri primjeni kapi za oči s dorzolamidkloridom primijećene su i uz ovaj lijek. Ako se pojave takve reakcije, potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka COSOPT iMulti .

Za vrijeme uzimanja beta-blokatora, bolesnici koji u anamnezi imaju atopiju ili su imali teške anafilaktičke reakcije na razne vrste alergena mogu biti reaktivniji na provokaciju takvim alergenima i kod njih može izostati odgovor na uobičajene doze adrenalina koji se koristi za liječenje anafilaktičkih reakcija.

Istodobna primjena drugih lijekova

Učinak na intraokularni tlak ili poznati učinci sistemske blokade beta-receptora mogu biti pojačani kad se timolol primjenjuje u bolesnika koji već primaju sistemski beta-blokator. Odgovor ovih bolesnika treba pažljivo nadzirati. Ne preporučuje se primjena dva lokalna beta-blokatora (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se primjena dorzolamida i peroralnih inhibitora karboanhidraze.

Prekid terapije

Kao i kod sistemskih beta-blokatora, ako je potrebno prekinuti oftalmičku primjenu timolola u bolesnika s koronarnom bolesti srca, terapija se mora postupno ukinuti.

Dodatni učinci beta-blokatora

Hipoglikemija/dijabetes:
Beta-blokatore treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sklonih spontanoj hipoglikemiji ili bolesnicima s nestabilnom šećernom bolešću, jer beta-blokatori mogu prikriti znakove i simptome akutne hipoglikemije.

Beta-blokatori mogu prikriti znakove hipertireoze. Nagli prekid liječenja beta-blokatorima može uzrokovati pogoršanje simptoma.

Bolesti rožnice
Oftalmološki beta-blokatori mogu izazvati suhoću oka. Bolesnike s bolestima rožnice treba liječiti s oprezom.

HALMED
03 - 04 - 2026
ODOBRENO

Kirurška anestezija
Pripravci oftalmoloških beta-blokatora mogu blokirati sistemske beta-agonističke učinke, npr. adrenalina. Anesteziolog treba biti obaviješten ako bolesnik prima timolol.

Liječenje beta-blokatorima može pogoršati simptome mijastenije gravis.

Dodatni učinci inhibicije karboanhidraze

Peroralna primjena inhibitora karboanhidraze povezana je s urolitijazom kao posljedicom poremećaja acidobazne ravnoteže, osobito u bolesnika koji su prethodno imali bubrežne kamence. Premda uz COSOPT (formulacija s konzervansom) nisu primijećeni poremećaji acidobazne ravnoteže, urolitijaza nije bila učestalo prijavljivana. Kako COSOPT iMulti sadrži inhibitor karboanhidraze za lokalnu primjenu koji se sistemski apsorbira, u bolesnika s bubrežnim kamencima u anamnezi može postojati povećan rizik pojave urolitijaze za vrijeme primjene ovog lijeka.

Ostalo

Liječenje bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta zahtijeva terapijske intervencije uz primjenu okularnih hipotenzivnih lijekova. Ovaj lijek nije ispitivan u bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta.

Za vrijeme primjene dorzolamida zabilježeni su edem rožnice i ireverzibilna dekompenzacija rožnice u bolesnika s postojećim kroničnim oštećenjima rožnice i/ili prethodnom intraokularnom operacijom. Povećana je mogućnost razvoja edema rožnice. Potrebno je poduzeti mjere opreza kada se COSOPT iMulti propisuje ovim skupinama bolesnika.

U bolesnika koji su primali lijekove za sprečavanje stvaranja očne vodice (npr. timolol, acetazolamid) zabilježena je ablacija žilnice nakon filtracijske operacije.

Kao i uz primjenu drugih lijekova za liječenje glaukoma, u nekih je bolesnika zabilježen smanjeni odgovor na timololmaleat pri njegovoj dugotrajnijoj oftalmološkoj primjeni. Međutim, u kliničkim ispitivanjima, tijekom kojih su 164 bolesnika praćena najmanje tri godine, nije uočena statistički značajna razlika u prosječnom intraokularnom tlaku nakon početne stabilizacije.

Pacijenti s povijesti kontaktne preosjetljivosti na srebro ne bi smjeli koristiti ovaj lijek jer dozirane kapi mogu sadržavati srebro u tragovima iz spremnika.

Nošenje kontaktnih leća

Ovaj lijek nije ispitivan u bolesnika koji nose kontaktne leće.

Pedijatrijska populacija

Vidjeti dio 5.1.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija lijekova s lijekom COSOPT iMulti.

U kliničkom se ispitivanju ovaj se lijek u jednodoznom spremniku primjenjivao istodobno sa sljedećim sistemski primijenjenim lijekovima bez dokaza o neželjenim interakcijama: ACE inhibitorima, blokatorima kalcijevih kanala, diureticima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima uključujući acetilsalicilatnu kiselinu (aspirin) i hormonima (npr. s estrogenom, inzulinom i tiroksinom).

HALMED
03 - 04 - 2026
ODOBRENO

Postoji mogućnost dodatnih učinaka i pojave hipotenzije i/ili izrazite bradikardije kad se kapi za oči s beta-blokatorima primjenjuju istodobno s peroralnim blokatorima kalcijevih kanala, lijekovima koji smanjuju sadržaj kateholamina ili beta-adrenergičkim blokatorima, antiaritmicima (uključujući amiodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima, kvanetidinom, narkoticima i inhibitorima monoaminooksidaze (MAO).

Prijavljeni su slučajevi pojačane sistemske beta-blokade (npr. usporen rad srca, depresija) pri istodobnoj primjeni inhibitora CYP2D6 (kao kinidin, fluoksetin, paroksetin) i timolola.

Premda sam COSOPT (formulacija s konzervansom) ima zanemariv ili nikakav učinak na veličinu zjenice, povremeno je zabilježena midrijaza pri istodobnoj primjeni oftalmoloških beta-blokatora i adrenalina (epinefreina).

Beta-blokatori mogu pojačati hipoglikemijski učinak antidijabetičkih lijekova.

Peroralni beta-adrenergički blokatori mogu pogoršati povratnu („rebound“) hipertenziju, koja može uslijediti nakon prestanka primjene klonidina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

COSOPT iMulti se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Dorzolamid
Odgovarajući klinički podaci o izloženim trudnicama nisu dostupni. U kunića je dorzolamid pokazao teratogeni učinak u dozama toksičnim za majku (vidjeti dio 5.3.).

Timolol
Nema odgovarajućih podataka o primjeni timolola u trudnica. Timolol se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je to jasno potrebno. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Epidemiološka klinička ispitivanja nisu otkrila malformacijske učinke, ali su pokazala rizik od intrauterinog zastoja u rastu kod peroralne primjene beta-blokatora. Dodatno,, kada su se beta-blokatori primjenjivali do poroda, opaženi su znakovi i simptomi beta-blokade (npr., bradikardija, hipotenzija, respiratorni distres i hipoglikemija) u novorođenčadi. Ako se ovaj lijek primjenjuje do poroda, novorođenče je potrebno pažljivo nadzirati tijekom prvih dana života.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dorzolamid u majčino mlijeko. Kad se dorzolamid primjenjivao u štakora u vrijeme laktacije, u potomstva je bio primijećen smanjeni dobitak na težini. Beta-blokatori se izlučuju u majčino mlijeko. Međutim, u terapijskim dozama timolola u kapima za oko nije vjerojatno dovoljna količina timolola prisutna u majčinom mlijeku kako bi izazvao kliničke simptome beta-blokade u dojenčeta. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2. Ne preporuča se dojenje ako je potrebno liječenje lijekom COSOPT iMulti.

HALMED
03 - 04 - 2026
ODOBRENO

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Moguće nuspojave, kao što je zamagljen vid, mogu utjecati na sposobnost nekih bolesnika da upravljaju vozilima i/ili rade sa strojevima.

4.8. Nuspojave

U kliničkom ispitivanju lijeka COSOPT PF (bez konzervansa) kapi za oko, otopina u jednodoznom spremniku uočene nuspojave bile su sukladne onima koje su već zabilježene pri primjeni lijeka COSOPT (formulacija s konzervansom), dorzolamidklorida i/ili timololmaleata.

Tijekom kliničkih ispitivanja 1035 bolesnika bilo je liječeno lijekom COSOPT (formulacija s konzervansom). Približno 2,4% svih bolesnika prekinulo je liječenje lijekom COSOPT (formulacija s konzervansom) zbog lokalnih nuspojava na očima, a oko 1,2% svih bolesnika prekinulo je liječenje zbog lokalnih reakcija koje su upućivale na alergiju ili preosjetljivost (npr. upala očnog kapka i konjunktivitis).

Dvostruko slijepo usporedno ispitivanje ponovljene doze pokazalo je da COSOPT PF (bez konzervansa) ima sličan sigurnosni profil kao lijek COSOPT (formulacija s konzervansom).

Kao i drugi oftalmološki lijekovi za lokalnu primjenu, timolol se apsorbira u sistemsku cirkulaciju. To može izazvati nuspojave slične onima opaženima uz sistemske beta-blokatore. Incidencija sistemskih nuspojava nakon lokalne oftalmološke primjene niža je nego kod sistemske primjene.

Tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježene su sljedeće nuspojave koje se pripisuju lijeku COSOPT PF (bez konzervansa) ili nekom od njegovih sastojaka:

[Vrlo često: (≥1/10), Često: (≥1/100, <1/10), Manje često: (≥1/1000, <1/100), i Rijetko: (≥1/10000, <1/1000), Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)]

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Formulacija	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato**
Poremećaji imunološkog sustava	COSOPT PF (bez konzervansa)				znakovi i simptomi sistemskih alergijskih reakcija, uključujući angioedem, urtikariju, pruritus, osip, anafilaksiju	
	timololmaleat kapi za oko, otopina				znakovi i simptomi alergijskih reakcija uključujući angioedem, urtikariju, lokalizirani i generalizirani osip, anafilaksiju	pruritus
Poremećaji	timololmaleat kapi					hipoglikemija

HALMED
03 - 04 - 2026
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Formulacija	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato**
metabolizma i prehrane	za oko, otopina					
Psihijatrijski poremećaji	timololmaleat kapi za oko, otopina			depresija*	nesanica*, noćne more*, gubitak pamćenja	halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	dorzolamidklorid kapi za oko, otopina		glavobolja*		omaglica*, parestezija*	
	timololmaleat kapi za oko, otopina		glavobolja*	omaglica*, sinkopa*	parestezija*, pojačanje znakova i simptoma maistenije gravis, smanjen libido*, cerebrovasku-larni inzult*, cerebralna ishemija	
Poremećaji oka	COSOPT bez konzervansa	žarenje i bockanje	konjunktivalna infekcija, zamagljen vid, erozija rožnice, svrbež oka, suzenje oka			
	dorzolamidklorid kapi za oko, otopina		upala očnog kapka*, iritacija kapka*	iridociklitis*	iritacija uključujući crvenilo*, bol*, stvaranje krmelja*, prolazna miopija (koja nestaje prestankom liječenja), edem rožnice*, hipotonija oka*, odvajanje žilnice (nakon filtracijskog operativnog zahvata)*	osjećaj stranog tijela u oku, fotofobija
	timololmaleat kapi za oko, otopina		znakovi i simptomi iritacije oka uključujući blefaritis*, keratitis*, smanjena osjetljivost rožnice, suhe oči*	poremećaji vida uključujući promjene refrakcije (u nekim slučajevima zbog prestanka primjene miotika)*	ptoza, diplopija, odvajanje žilnice nakon filtracijskog operativnog zahvata* (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi)	svrbež, suzenje, crvenilo, zamagljen vid, erozija rožnice

HALMED
03 - 04 - 2026
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Formulacija	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato**
Poremećaji uha i labirinta	timololmaleat kapi za oko, otopina				tinitus*	
Srčani poremećaji	dorzolamidklorid kapi za oko, otopina					palpitacije, tahikardija
	timololmaleat kapi za oko, otopina			bradikardija*	bol u prsištu*, palpitacije*, edem*, artimija*, kongestivno zatajenje srca*, srčani arest*, srčani blok	atrioventrikularni blok, zatajenje srca
Krvožilni poremećaji	Dorzolamidklorid kapi za oko, otopina					hipertenzija
	timololmaleat kapi za oko, otopina				hipotenzija*, klaudikacija, Raynaudov fenomen*, hladne šake i stopala*	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	COSOPT PF (bez konzervansa)		sinusitis		nedostatak zraka, respiratorno zatajenje, rinitis, rijetko bronhospazam	
	dorzolamidklorid kapi za oko, otopina				epistaksa*	dispneja
	timololmaleat kapi za oko, otopina			dispneja*	bronhospazam (pretežno u bolesnika s već postojećom bronhospastičkom bolešću)*, respiratorno zatajenje, kašalj*	
Poremećaji probavnog sustava	COSOPT PF (bez konzervansa)	disgeuzija				
	dorzolamidklorid kapi za oko, otopina		mučnina*		nadraženost grla, suha usta*	
	timololmaleat kapi za oko, otopina			mučnina*, dispepsija*	proljev, suha usta*	disgeuzija, bol u abdomenu, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	COSOPT PF (bez konzervansa)				kontaktni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza	
	dorzolamidklorid kapi za oko, otopina				osip*	
	timololmaleat kapi za oko, otopina				alopecija*, psoriaziformni	kožni osip

HALMED
03 - 04 - 2026
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Formulacija	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato**
					osip ili pogoršanje psorijaze*	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	timololmaleat kapi za oko, otopina				sistemski eritematozni lupus	mialgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	COSOPT PF (bez konzervansa)			urolitijaza		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	timololmaleat kapi za oko, otopina				Peyronijeva bolest*, smanjeni libido	poremećaj seksualne funkcije
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	dorzolamidklorid kapi za oko, otopina		astenija/ umor*			
	timololmaleat kapi za oko, otopina			astenija/ umor*		

*Ove nuspojave bile su također primijećene uz COSOPT (formulacija s konzervansom) u razdoblju nakon stavljanja u promet.
** Dodatne nuspojave koje su opažene uz oftalmološke beta-blokatore, a mogu se potencijalno javiti i uz COSOPT PF (bez konzervansa).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju slučajnim ili namjernim gutanjem lijeka COSOPT (formulacija s konzervansom) ili Cosopt PF (formulacija bez konzervansa) u ljudi.

Simptomi
Prijavljeni su slučajevi nenamjernog predoziranja timololmaleat otopinom, kapima za oko, što je izazvalo sistemske učinke slične onima koji se vide uz sistemski primijenjene beta-adrenergičke blokatore, a to su omaglica, glavobolja, nedostatak zraka, bradikardija, bronhospazam i zastoj srca. Najčešći znaci i simptomi koji se mogu očekivati nakon predoziranja dorzolamidom su neravnoteža elektrolita, razvoj acidotičnog stanja, mogući su i učinci na središnji živčani sustav.

HALMED
03 - 04 - 2026
ODOBRENO

Dostupni su samo ograničeni podaci o predoziranju u ljudi slučajnim ili namjernim gutanjem dorzolamidklorida. Pri peroralnom uzimanju bila je prijavljena somnolencija. Pri lokalnoj primjeni prijavljene su mučnina, omaglica, glavobolja, umor, neuobičajeni snovi i disfagija.

Liječenje
Liječenje predoziranja mora biti simptomatsko i suportivno. Potrebno je pratiti razinu elektrolita u serumu (osobito kalija) i pH krvi. Ispitivanja su pokazala da se timolol teško uklanja dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje glaukoma i miotici, beta-blokatori, timolol, kombinacije
ATK oznaka: S01ED51

Mehanizam djelovanja

COSOPT iMulti sadrži dvije komponente: dorzolamidklorid i timololmaleat. Svaka od ove dvije komponente snižavaju povišeni intraokularni tlak tako što smanjuju sekreciju očne vodice, ali to čine različitim mehanizmima djelovanja.

Dorzolamidklorid jaki je inhibitor karboanhidraze II u ljudi. Inhibicijom karboanhidraze u cilijarnim procesima oka smanjuje sekreciju očne vodice, pretpostavlja se usporavanjem stvaranja bikarbonatnih iona, uz posljedično smanjenje transporta natrija i tekućine. Timololmaleat neselektivni je blokator beta-adrenergičkih receptora. Točan mehanizam djelovanja timololmaleata na smanjenje introkularnog tlaka još nije jasno utvrđen, premda su ispitivanja s fluoresceinom i tonografska ispitivanja pokazala da bi glavni način djelovanja mogao biti povezan sa smanjenim stvaranjem očne vodice. Međutim, u nekim je ispitivanjima uočen i blagi porast njezina otjecanja. Kombinirani učinak tih dvaju tvari rezultira dodatnim smanjenjem intraokularnog tlaka (IOP) u usporedbi s onim kad se te dvije komponente primjenjuju svaka zasebno.

Nakon lokalne primjene lijeka COSOPT iMulti snižava se povišeni intraokularni tlak, bez obzira na to je li povezan s glaukomom. Povišeni intraokularni tlak glavni je čimbenik rizika u patogenezi oštećenja vidnog živca i glaukomatoznog gubitka vidnog polja. Ovaj lijek snižava intraokularni tlak bez uobičajenih nuspojava kakve imaju miotici, poput noćnog sljepila, akomodacijskog spazma i konstrikcije zjenice.

Farmakodinamički učinci

Klinički učinci
Klinička ispitivanja u trajanju do 15 mjeseci provedena su zbog usporedbe učinka lijeka COSOPT (formulacija s konzervansom) primijenjenog dvaput na dan (ujutro i navečer) na snižavanje intraokularnog tlaka (IOP), s pojedinačno i istodobno primijenjenim 0,5% timololom i 2,0% dorzolamidom u bolesnika s glaukomom ili okularnom hipertenzijom, u kojih se smatralo da je prikladno istodobna primijeniti ove terapije. Ispitivanja su obuhvatila i dotad neliječene bolesnike, kao i one čija se bolest nije mogla kontrolirati na odgovarajući način monoterapijom timololom. Većina bolesnika liječila se lokalnim beta-blokatorima u monoterapiji prije uključenja u kliničko ispitivanje. U analizi rezultata kombiniranih ispitivanja učinak lijeka COSOPT (formulacija s konzervansom) primijenjenim dvaput na dan (b.i.d) na sniženje intraokularnog tlaka bio je jači od onog izazvanog monoterapijom s 2% dorzolamidom primijenjenim triput na dan (t.i.d) ili 0,5% timololom primijenjenim dvaput na dan (b.i.d.). Učinak lijeka COSOPT (formulacija s konzervansom) primijenjenog dvaput na dan (b.i.d) na sniženje intraokularnog

HALMED
03 - 04 - 2026
ODOBRENO

tlaka bio je jednak onom izazvanom istodobnim liječenjem dorzolamidom dvaput na dan (b.i.d.) i timololom dvaput na dan (b.i.d.). Učinak lijeka COSOPT (formulacija s konzervansom) primijenjenog dvaput na dan (b.i.d.) na sniženje intraokularnog tlaka pokazao se i kad se intraokularni tlak mjerio u različitim vremenskim točkama tijekom dana i održao se tijekom dugotrajne primjene.

U dvostruko slijepom, usporednom kliničkom ispitivanju s aktivnim liječenjem kao kontrolom u 261 bolesnika s povišenim intraokularnim tlakom ≥22 mmHg u jednom ili oba oka Cosopt PF (bez konzervansa) smanjio je intraokularni tlak jednako kao i Cosopt (formulacija s konzervansom). Sigurnosni profil Cosopt PF kapi (bez konzervansa) bio je sličan sigurnosnom profilu Cosopt kapi (formulacija s konzervansom).

Pedijatrijska populacija

Provedeno je kontrolirano kliničko ispitivanje u trajanju od 3 mjeseca s primarnim ciljem dokumentiranja sigurnosti primjene 2% oftalmološke otopine dorzolamidklorida u djece u dobi do 6 godina. U tom ispitivanju je bio primijenjen COSOPT (formulacija s konzervansom) u fazi otvorene primjene u 30-ero djece u dobi od 2 do 6 godina čiji intraokularni tlak nije bio odgovarajuće kontroliran monoterapijom dorzolamidom ili timololom. Djelotvornost u tih bolesnika nije bila dokazana. U tako maloj skupini bolesnika, primjena lijeka COSOPT (formulacija s konzervansom) dvaput na dan općenito se dobro podnosila, s tim da je 19 bolesnika završilo razdoblje liječenja, a 11 bolesnika je prekinulo terapiju zbog kirurškog zahvata, promjene terapije ili drugih razloga.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Dorzolamidklorid

Za razliku od peroralnih inhibitora karboanhidraze, lokalna primjena dorzolamidklorida omogućuje djelatnoj tvari da iskaže svoje učinke izravno na oko pri znatno nižim dozama i stoga uz manju sistemsku izloženost. U kliničkim je ispitivanjima to dovelo do smanjenja intraokularnog tlaka bez poremećaja acidobazne ravnoteže ili promjena u elektrolitskim svojstvima peroralnih inhibitora karboanhidraze.

Kad se primijeni lokalno, dorzolamid ulazi u sistemsku cirkulaciju. Da bi se procijenila mogućnost sistemske inhibicije karboanhidraze nakon lokalne primjene, mjerila se koncentracija djelatne tvari i njegovih metabolita u crvenim krvnim stanicama (eritrociti) i plazmi te inhibicija aktivnosti karboanhidraze u eritrocitima. Dorzolamid se nakuplja u eritrocitima tijekom kronične primjene kao rezultat selektivnog vezanja na CA-II, dok se izrazito male koncentracije slobodne djelatne tvari zadržavaju u plazmi. Izvorna djelatna tvar stvara jedan N-dezetil metabolit koji inhibira CA-II slabije od izvorne djelatne tvari, ali također inhibira manje djelatni izoenzim (CA-I). Metabolit se isto nakuplja u eritrocitima, gdje se prvenstveno veže za CA-I. Dorzolamid se umjereno veže za proteine plazme (otprilike 33%). Dorzolamid se primarno izlučuje neizmijenjen u mokraći; metabolit se također izlučuje u mokraći. Nakon završetka doziranja dorzolamid se ispire iz eritrocita nelinearno, što rezultira naglim opadanjem koncentracije djelatne tvari na početku, nakon čega slijedi sporija faza eliminacije uz poluvrijeme eliminacije od otprilike četiri mjeseca.

Kad se dorzolamid davao peroralno da stimulira maksimalnu sistemsku izloženost nakon dugotrajne lokalne primjene u oko, stanje dinamičke ravnoteže postiglo se u roku od 13 tjedana. U stanju dinamičke ravnoteže gotovo da nije bilo slobodne djelatne tvari i metabolita u plazmi; CA inhibicija u eritrocitima bila je manja od one koja se očekivala kao nužna da se postigne farmakološki učinak na bubrežnu ili respiratornu funkciju. Slični farmakokinetički rezultati bili su primijećeni nakon kronične, lokalne primjene dorzolamidklorida. Međutim, neki stariji bolesnici s oštećenjem bubrega (procijenjeni klirens kreatinina 30-60 ml/min) imali su višu koncentraciju metabolita u eritrocitima, ali ne i značajne razlike u inhibiciji karboanhidraze; nije bilo klinički značajnih sistemskih nuspojava koje su se mogle izravno pripisati ovom nalazu.

HALMED
03 - 04 - 2026
ODOBRENO

Timololmaleat

U ispitivanju plazmatskih koncentracija djelatne tvari u 6 ispitanika određivala se sistemska izloženost timololu nakon lokalne primjene kapi za oko s timololmaleatom 0,5%, dvaput na dan. Srednja vršna koncentracija u plazmi nakon jutarnje doze iznosila je 0,46 ng/ml, a nakon poslijepodnevne doze 0,35 ng/ml.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Okularni i sistemski sigurnosni profil pojedinih komponenti dobro je utvrđen.

Dorzolamid
U ženki kunića koje su primile maternotoksične doze dorzolamida povezane s metaboličkom acizodom primijećene su malformacije tijela kralježaka.

Timolol
Istraživanja na životinjama nisu pokazala teratogeni učinak.

Nadalje, nisu uočene nuspojave na očima kod životinja liječenim lokalno primijenjenom oftalmološkom otopinom dorzolamidklorida i timololmaleata ili istodobnom primjenom dorzolamidklorida i timololmaleata. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja sa svakom pojedinom komponentom nisu otkrila mutageni potencijal. Stoga se ne očekuje da bi COSOPT iMulti u terapijskim dozama mogao predstavljati značajan rizik za sigurnost u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

hidroksietilceluloza
manitol
natrijev citrat
natrijev hidroksid za prilagodbu pH
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.
Nakon prvog otvaranja spremnika: 2 mjeseca

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Za uvjete čuvanja lijeka nakon prvog otvaranja, vidjeti dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

HALMED
03 - 04 - 2026
ODOBRENO

10 mL otopine u bijeloj bočici od polietilena niske gustoće (LDPE) s bijelim Novelia nastavkom za kapanje od polietilena visoke gustoće (HDPE), plavim silikonskim ventilom i bijelim HDPE zatvaračem s navojem te zaštitnim prstenom.

Veličine pakiranja:

Pakiranja od 1, 2 ili 3 bočice (10 mL) u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Upute za uporabu

Prije primjene kapi u oko:

- Operite ruke prije otvaranja bočice.
- Ne koristite ovaj lijek ukoliko primijetite da je zaštitni prsten na zatvaraču oštećen prije prve upotrebe.
- Kada primjenjujete lijek po prvi put, prije nego kapnete kap u oko, treba prvo isprobati kako se koristi bočica tako da se polako istisne jedna kap izvan oka.
- Kada se osjećate dovoljno sigurni da možete istisnuti jednu kap pri kapanju, pronađite najudobniji položaj kako biste ukapali kap (možete sjesti, leći na leđa ili stajati pred zrcalom).
- Svaki put kada otvorite novu bočicu, prvu kap bacite kako bi aktivirali bočicu.

Primjena kapi u oko:

1. Držite bočicu ispod zatvarača i okrenite zatvarač kako bi otvorili bočicu. Ne dirajte ništa vrhom bočice kako bi izbjegli kontaminaciju otopine.



2. Nagnite glavu unatrag i držite bočicu iznad oka.

3. Lagano povucite donji kapak i pogledajte prema gore. Lagano stisnite bočicu po sredini i pustite da kap kapne u Vaše oko. Imajte na umu da kap može kapnuti nekoliko sekundi nakon stiskanja bočice. Ne pritišćite bočicu prejako.

HALMED
03 - 04 - 2026
ODOBRENO



4. Zatvorite oko i pritisnite prstom unutarnji kut oka na približno 2 minute. To pomaže da se spriječi ulazak lijeka u ostatak tijela.



5. Korake od 2 do 4 ponovite i s drugim okom, ako Vas je tako uputio liječnik. Ponekad je potrebno liječiti samo jedno oko, liječnik će Vas uputiti ako se to odnosi na Vas i o kojem oku se radi.

6. Nakon svake upotrebe i prije zatvaranja bočice, potrebno je bočicu protresti prema dolje, bez dodirivanja vrha kapaljke, kako bi se uklonio višak otopine s vrha. Ovo je potrebno kako bi se osigurao prolazak nove kapi.



7. Uklonite višak otopine s kože oko oka (očiju).

8. Pri kraju roka valjanosti nakon otvaranja od 2 mjeseca, u bočici će ostati još malo lijeka COSOPT iMulti. Nemojte primjenjivati preostalu otopinu u bočici nakon što ste primijenili propisanu količinu lijeka. Ne koristite kapi za oko duže od 2 mjeseca nakon prvog otvaranja bočice.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Santen Oy,
Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere,
Finska

HALMED
03 - 04 - 2026
ODOBRENO

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-149562311

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. lipnja 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: 28. travnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01/2026.

HALMED
03 - 04 - 2026
ODOBRENO