

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Cosopt PF 20 mg/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina u jednodoznom spremniku

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 20 mg dorzolamida u obliku dorzolamidklorida i 5 mg timolola u obliku timololmaleata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina u jednodoznom spremniku.

Bistra, bezbojna do gotovo bezbojna, blago viskozna otopina, čiji je pH između 5,5 i 5,8 a osmolalnost 242 do 323 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza je jedna kap Cosopt PF kapi (u konjunktivalnu vrećicu) u zahvaćeno oko (oči) dvaput na dan.

Ako se primjenjuje drugi oftalmološki lijek, Cosopt PF i drugi lijek treba primijeniti u razmaku od najmanje deset minuta.

Cosopt PF je sterilna otopina koja ne sadrži konzervanse. Otopina iz jednog pojedinog jednodoznog spremnika treba se odmah nakon otvaranja primijeniti u zahvaćeno oko (oči). Budući da se sterilnost ne može održati nakon otvaranja pojedinog jednodoznog spremnika, preostala otopina mora se baciti odmah nakon primjene.

Bolesnike je potrebno upozoriti da izbjegavaju kontakt vrška spremnika s okom ili okolnim tkivom.

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 očne infekcije. Primjena kontaminirane otopine može izazvati ozbiljno oštećenje oka i rezultirati gubitkom vida.

Način primjene

Za okularnu primjenu.

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.

Upute za uporabu

1. Otvorite vrećicu koja sadrži 15 pojedinačnih jednodoznih spremnika. U svakoj vrećici su tri trake sa po pet jednodoznih spremnika.
2. Prvo operite ruke, zatim odvojite jedan jednodozni spremnik od trake i zakretanjem otvorite vrh.
3. Ako otopina nije u vršku spremnika, nježno kucnite neotvorenim spremnikom o tvrdnu površinu kako bi se otopina smjestila u vršak.
4. Nagnite glavu unatrag i lagano povucite donji kapak prema dolje, tako da se stvori džep između donjeg kapka i oka.
5. Ukapajte jednu kap u zahvaćeno oko (oči) prema uputama liječnika. Svaki jednodozni spremnik sadrži dovoljnu količinu otopine za oba oka.
6. Nakon primjene bacite iskorišteni jednodozni spremnik, čak i ako sadrži još otopine.
7. Preostale jednodozne spremnike čuvajte u vrećici; preostali jednodozni spremnici moraju se iskoristiti u roku od 15 dana od otvaranja vrećice.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost u pedijatrijskoj populaciji nije utvrđena.

Sigurnost primjene u pedijatrijskih bolesnika mlađih od dvije godine nije utvrđena. (Za informacije o sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 2 do < 6 godina vidjeti dio 5.1.).

4.3. Kontraindikacije

Cosopt PF je kontraindiciran u bolesnika s:

- preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- reaktivnom bolešću dišnih putova, uključujući bronhalnu astmu ili bronhalnu astmu u anamnezi ili kroničnu opstruktivnu bolest pluća
- sinusnom bradikardijom, sindromom bolesnih sinusa, sinoatrijalnim blokom, drugog ili trećeg stupnja, atrioventrikularnim blokom koji se ne kontrolira pejsmejkerom, manifestnim zatajenjem srca, kardiogenim šokom
- teškim oštećenjem bubrega ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) ili hiperkloremičnom acidozom

Kontraindikacije vrijede za zasebne sastojke lijeka i ne moraju se odnositi samo na kombinaciju.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kao i ostali lokalno primijenjeni oftalmološki lijekovi, i ovaj se lijek može sistemski apsorbirati. Timolol je beta-blokator, stoga mogu nastupiti iste vrste kardiovaskularnih, plućnih i drugih nuspojava primijećenih uz sistemsku primjenu beta-blokatora. Incidencija sistemskih nuspojava nakon topikalne primjene u oko je manja nego u sistemskoj primjeni. Za smanjenje sistemске apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Srčani poremećaji

Zbog timololmaleatne komponente lijeka potrebno je uspostaviti odgovarajuću kontrolu srčanog zatajenja prije početka liječenja s Cosopt PF. Bolesnike s kardiovaskularnim bolestima (npr. koronarno zatajenje srca, Prinzmetalova angina i zatajenje srca) i bolesnike koji se liječe beta-blokatorima zbog hipotenzije se mora kritički ocijeniti, te je potrebno razmotriti liječenje drugim djelatnim tvarima. U bolesnika s kardiovaskularnim bolestima potrebno je pratiti znakove pogoršanja tih bolesti kao i nuspojave.

Zbog svojih negativnih učinaka na vrijeme provedbe, beta-blokatori se daju s oprezom bolesnicima sa srčanim blokom prvog stupnja.

Krvožilni poremećaji

Bolesnici s teškim oštećenjima/poremećajima periferne cirkulacije (tj. teškim oblicima Raynaudove bolesti ili Raynaudovog sidorma) trebaju se liječiti s oprezom.

Poremećaji respiratornog sustava

Respiratorne reakcije, uključujući smrt zbog bronhospazma u bolesnika s astmom, su prijavljene nakon primjene određenih oftalmoloških beta blokatora.

COSOPT PF se primjenjuje s oprezom u bolesnika s blagom/umjerenom kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (KOPB), te samo ako potencijalna korist nadilazi potencijalne rizike.

Kirurška anestezija

β -blokatorski oftalmološki pripravci mogu blokirati sistemske učinke β -agonista, npr. adrenalina. Anestezijolog mora biti obaviješten ako bolesnik prima timolol.

Oštećenje funkcije jetre

Cosopt PF nije ispitan 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, Cosopt PF 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 kakve se javljaju uz primjenu kapi za oči s dorzolamidkloridom, primijećene su i uz Cosopt PF. Ako se jave takve reakcije, potrebno je razmotriti prekid primjene Cosopt PF.

U vrijeme uzimanja beta-blokatora bolesnici koji u anamnezi imaju atopiju ili su imali teške anafilaktičke reakcije na razne vrste alergena, mogu biti reaktivniji na ponovljene provokacijske testove s takvim alergenima te ne odgovarati na uobičajenu dozu adrenalina koja se koristi za liječenje anafilaktičkih reakcija.

Istodobna primjena drugih lijekova

Ne preporučuje se istodobna primjena sa sljedećim lijekovima:

- dorzolamid i peroralni inhibitori karboanhidraze

Učinak na intraokularni tlak ili poznati učinci sistemske beta-blokade mogu se pojačati kada se timolol daje bolesniku koji već sistemski prima beta-blokator. Odgovor takvih bolesnika se treba pomno pratiti. Primjena dvaju beta-adrenergičkih blokatora se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Prekid terapije

Kao i kod sistemskih beta-blokatora, ako je potrebno prekinuti oftalmičku primjenu timolola u bolesnika sa srčanom bolešću, terapija se mora postupno prekinuti.

Dodatni učinci beta-blokatora

Hipoglikemija/dijabetes

Beta-blokatori se primjenjuju s oprezom u bolesnika koji su skloni spontanoj hipoglikemiji ili bolesnicima s labilnim dijabetesom, s obzirom da beta-blokatori mogu prikriti znakove i simptome akutne hipoglikemije.

Terapija beta-blokatorima može prikriti određene simptome hipertireoze. Nagli prekid terapije beta-blokatorima može pospešiti pogoršanje simptoma.

Terapija beta-blokatorima može pogoršati simptome miastenije gravis.

Dodatni učinci inhibicije karboanhidraze

Terapija peroralnim inhibitorima 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 PF sadrži inhibitor karboanhidraze za lokalnu primjenu koji se sistemski apsorbira, u bolesnika koji su u anamnezi imali bubrežne kamence može postojati povećan rizik od urolitijaze u vrijeme primjene Cosopt PF kapi.

Ablacija žilnice

Ablacija žilnice je zabilježena uz primjenu lijekova koji suprimiraju stvaranje očne vodice (npr. timolol, acetazolamid) nakon postupaka filtracije.

Ostalo

Liječenje bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta zahtijeva terapijske intervencije uz primjenu okularnih hipotenzivnih lijekova. Cosopt PF se nije ispitivao u bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta.

U vrijeme primjene dorzolamida zabilježeni su edem rožnice i ireverzibilna dekompenzacija rožnice u bolesnika s postojećim kroničnim oštećenjima rožnice i/ili prethodnom intraokularnom operacijom. Oftalmološki beta-blokatori mogu inducirati suhoću očiju. Bolesnike koji pate od bolesti rožnice potrebno je liječiti s oprezom. U takvih se bolesnika dorzolamid za lokalnu primjenu mora primijeniti s oprezom.

Kao i uz primjenu drugih antiglaukopskih lijekova, u nekih je bolesnika zabilježen smanjen terapijski odgovor na timololmaleat pri njegovoj dugotrajnijoj oftalmološkoj primjeni. Međutim, u kliničkim ispitivanjima u kojima su se pratila 164 bolesnika najmanje tri godine nije uočena statistički značajna razlika u prosječnom intraokularnom tlaku nakon početne stabilizacije.

Nošenje kontaktnih leća

Cosopt PF 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 Cosopt PF.

U kliničkom se ispitivanju Cosopt PF primjenjivao istodobno sa sljedećim sistemski primijenjenim lijekovima bez dokaza o neželjenim interakcijama: ACE inhibitori, blokatori kalcijevih kanala, diuretici, nesteroidni protuupalni lijekovi uključujući aspirin i hormone (npr., estrogen, inzulin, tiroksin).

Međutim, postoji mogućnost dodatnih učinaka i pojave hipotenzije i/ili izrazite bradikardije kad se otopina za oko beta-blokatora primjenjuje zajedno s peroralno primijenjenim blokatorima kalcijevih kanala, lijekovima koji uzrokuju smanjenje koncentracije kateholamina, beta-adrenergičkim blokatorima, antiaritmikima (uključujući amiodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima, gvantidinom, narkoticima i inhibitorima monoamin oksidaze (MAO).

Pojačana sistemska beta-blokada (npr., usporen rad srca, depresija) prijavljena je tijekom kombiniranog liječenja CYP2D6 inhibitorima (npr., kinidin, fluoksetin, paroksetin) i timololom.

Premda sam Cosopt (formulacija s konzervansom) ima zanemariv ili nikakav učinak na veličinu zjenice, povremeno je bila prijavljena midrijaza kao posljedica istodobne primjene otopine za oko beta-blokatora i adrenalina (epinefrin).

Beta-blokatori mogu povisiti hipoglikemički učinak antidijabetičkih lijekova.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Cosopt PF se ne smije koristiti tijekom trudnoće.

Dorzolamid

Odgovarajući klinički podaci o primjeni u trudnoći nisu dostupni. U ženki kunića dorzolamid je izazvao teratogene učinke u maternotoksičnim dozama (vidjeti dio 5.3).

Timolol

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni timolola u trudnica. Timolol se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako ne postoji izrazita potreba. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Epidemiološka ispitivanja nisu otkrila malformacijske učinke, ali pokazuju rizik za retardaciju rasta u maternici pri primjeni beta-blokatora oralnim putem. Nadalje, znakovi i simptomi beta-blokade (npr. bradikardija, hipotenzija, respiratorni stres i hipoglikemija) su primijećeni u novorođenčeta kada su beta-blokatori primjenjivani do porođaja. Ako se Cosopt PF primjenjuje prije porođaja, novorođenče treba pažljivo nadzirati tijekom prvih dana života.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dorzolamid u majčino mlijeko. Kad se dorzolamid primjenjivao u štakorica u vrijeme laktacije, u potomstva je bio uočen smanjen dobitak na tjelesnoj težini.

Beta-blokatori se izlučuju u majčino mlijeku. Međutim, pri terapijskim dozama timolola u kapima za oči ne očekuju se prisustvo dostatnih količina u majčinu mlijeku koje bi dovele do kliničkih simptoma beta-blokade u djeteta. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2. Ako je potrebna terapija Cosopt PF kapima, dojenje nije preporučeno.

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 nisu bile uočene nuspojave specifične za Cosopt PF. Nuspojave su bile ograničene na one koje su već prethodno prijavljene s Cosopt kapima (formulacija s konzervansom), dorzolamidkloridom i/ili timololmaleatom.

Tijekom kliničkih ispitivanja, 1035 bolesnika bilo je liječeno Cosopt kapima (formulacija s konzervansom). Otprilike 2,4% svih bolesnika prekinulo je liječenje Cosopt kapima (formulacija s konzervansom) zbog lokalnih nuspojava na oku; otprilike 1,2% svih bolesnika prekinulo je liječenje zbog lokalnih nuspojava koje su ukazivale na alergiju ili preosjetljivost (kao što je upala očnog kapka i konjunktivitis).

Dvostruko slijepo usporedno ispitivanje ponovljene doze pokazalo je da Cosopt PF ima sigurnosni profil sličan Cosopt kapima (formulacija s konzervansom).

Poput ostalih lijekova za oči s topikalnom primjenom, timolol se apsorbira u sistemsku cirkulaciju, što može izazvati slične nuspojave primijećene uz ostale sistemske beta-blokatore. Incidencija sistemskih nuspojava nakon topikalne primjene u oči je manja nego uz sistemsku primjenu. Navedene nuspojave uključuju reakcije primijećene u skupini beta-blokatora za oči.

Tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su sljedeće nuspojave koje se pripisuju Cosopt kapima ili nekom od sastojaka tog lijeka:

[Vrlo često: ($\geq 1/10$), Često: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Manje često: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Rijetko: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)]

Klasifikacija organskih sustava	Formulacija	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava:	COSOPT PF				sistemske alergijske reakcije uključujući angioedem, urtikariju, lokalizirani i generalizirani osip, pruritus, anafilaktičku reakciju	
Poremećaji metabolizma i prehrane:	timololmaleat kapi za oko, otopina					hipoglikemija**
Psihijatrijski i 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*, pogoršanje znakova i simptoma miastenije gravis, cerebrovaskularni događaj*	cerebralna ishemija**
Poremećaji oka:	COSOPT PF	žarenje i bockanje	konjunktivna injekcija, zamagljen vid, erozija rožnice, svrbež oka, suženje oka			
	dorzolamidklorid kapi za		upala očnog	iridociklitis*	nadraženost uključujući	osjećaj stranog tijela

	oko, otopina:		kapka*, nadražnost oka*		crvenilo*, bol*, stvaranje krmelja*, prolazna kratkovidnost (koja se povukla nakon prestanka terapije), edem rožnice*, okularna hipotonija*, ablacija žilnice (nakon filtracijske operacije)*	u oku
	timololmaleat kapi za oko, otopina:		znakovi i simptomi nadražnost i oka (npr. žarenje, bockanje, svrbež, suzenje, crvenilo) uključujući blefaritis*, keratitis*, smanjena osjetljivost rožnice i suhoća očiju *	poremećaji vida uključujući promjene refrakcije (u nekim slučajevima zbog prekida terapije miotocima)*	ptoza, diplopija, ablacija žilnice nakon filtracijske operacije* (vidjeti dio 4.4.)	zamućeni vid i erozija rožnice**
Poremećaji uha i labirinta:	timololmaleat kapi za oko, otopina:				tinitus*	
Srčani poremećaji:	timololmaleat kapi za oko, otopina:			bradikardija*	bol u prsima*, palpitacije*, edem*, aritmija*, kongestivno zatajenje srca*, atrioventrikula rni blok*, srčani arrest*,	zatajenje srca**
	dorzolamidklo rid kapi za oko, otopina:					palpitacije, tahikardija
Krvožilni poremećaji:	timololmaleat kapi za oko, otopina:				hipotenzija*, kludikacija, Raynaudov fenomen*, hladne šake i stopala*	
	dorzolamidklo rid kapi za					hipertenzija

	oko, otopina:					
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:	COSOPT PF		sinusitis		nedostatak daha, respiratorno zatajenje, rinitis	
	dorzolamidklo rid kapi za oko, otopina:				epistaksa*	dispneja
	timololmaleat kapi za oko, otopina:			dispneja*	bronhospazam (pretežno u bolesnika s već postojećom bronhospastičnom bolešću)*, kašalj*	
Poremećaji probavnog sustava:	COSOPT PF	disgeuzija				
	dorzolamidklo rid kapi za oko, otopina:		mučnina*		nadraženost grla, suha usta*	
	timololmaleat kapi za oko, otopina:			mučnina* dispepsija*	dijareja, suha usta*	disgeuzija**, abdominalna bol**, povraćanje**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	COSOPT PF				kontaktni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza	
	dorzolamidklo rid kapi za oko, otopina:				osip*	
	timololmaleat kapi za oko, otopina:				alopecija*, psorijaziformni i osip ili pogoršanje psorijaze*	osip na koži**
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:	timololmaleat kapi za oko, otopina:				sistemska lupus eritematozus	mijalgija**
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:	COSOPT PF			urolitijaza		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	timololmaleat kapi za oko, otopina:				Peyroniejeva bolest*, smanjeni libido*	seksualna disfunkcija**
Opći poremećaji i	COSOPT PF				znakovi i simptomi	

reakcije na mjestu primjene:					rijetkog bronhospazma	
	dorzolamidklorid kapi za oko, otopina:		astenija/umor*			
	timololmaleat kapi za oko, otopina:			astenija/umor*		

*Ove su nuspojave također bile zabilježene i nakon stavljanja u promet lijeka Cosopt (formulacija s konzervansom).

** Primijećene su dodatne nuspojave uz beta-blokatore za oči te postoji mogućnost njihovog pojavljivanja uz COSOPT PF

Laboratorijski nalazi

Cosopt (formulacija s konzervansom) nije bio povezan s klinički značajnim poremećajima elektrolita u kliničkim ispitivanjima.

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 se traži 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 Cosopt kapi (formulacija s konzervansom) ili Cosopt PF u ljudi.

Simptomi

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

Dostupni su samo ograničeni podaci o predoziranju u ljudi slučajnim ili namjernim gutanjem dorzolamidklorida. Pri peroralnom uzimanju bila je prijavljena pospanost. Pri lokalnoj primjeni bili su prijavljeni sljedeći simptomi: mučnina, omaglica, glavobolja, umor, neobični snovi i disfagija.

Liječenje

Liječenje predoziranja mora biti simptomatsko i suportivno. Potrebno je odrediti 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: Beta-blokatori, timolol, kombinacije, ATK oznaka: S01ED51

Mehanizam djelovanja

Cosopt PF sastoji se od dvije komponente: dorzolamidklorid i timololmaleat. Svaka od ove dvije komponente smanjuje povišen intraokularni tlak smanjivanjem sekrecije očne vodice, ali to čini putem različitih mehanizama djelovanja.

Dorzolamidklorid jaki je inhibitor karboanhidraze II u ljudi. Inhibicija karboanhidraze u cilijarnim procesima oka smanjuje sekreciju očne vodice, pretpostavlja se usporavanjem stvaranja bikarbonatnih iona uz posljedično smanjenje transporta natrija i tekućine. Timololmaleat je neselektivni blokator beta-adrenergičkih receptora. Točan mehanizam djelovanja timololmaleata na smanjenje intraokularnog tlaka za sada 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 bilo primijećeno i donekle olakšano otjecanje. Kombinirani učinak tih dviju tvari rezultira dodatnim smanjenjem intraokularnog tlaka (IOP) u usporedbi s onim kad se te dvije komponente primjenjuju svaka zasebno.

Nakon lokalne primjene Cosopt PF smanjuje 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. Cosopt PF snižava intraokularni tlak bez čestih nuspojava kakve imaju miotici, poput noćne sljepoće, akomodacijskog spazma i konstrikcije zjenice.

Farmakodinamički učinci

Klinički učinci

Klinička ispitivanja u trajanju do 15 mjeseci provedena su zbog usporedbe učinka kapi za oko Cosopt (formulacija s konzervansom) b.i.d. (ujutro i navečer) na sniženje IOP s pojedinačno i zajedno primijenjenim 0,5%-tnim timololom i 2,0%-tnim dorzolamidom u bolesnika s glaukomom ili okularnom hipertenzijom u kojih se smatralo da je prikladno istodobno primijeniti ove terapije. Ispitivanje je uključivalo i bolesnike koji nisu bili liječeni i bolesnike u kojih se bolest nije mogla kontrolirati na odgovarajući način monoterapijom timololom. Većina bolesnika liječila se lokalnim beta-blokatorima u monoterapiji prije uključivanja u kliničko ispitivanje. U analizi kombiniranih ispitivanja učinak COSOPT kapi (formulacija s konzervansom) b.i.d. na sniženje IOP bio je jači od onog izazvanog monoterapijom 2%-tnim dorzolamidom t.i.d. ili 0,5%-tnim timololom b.i.d. Učinak COSOPT kapi (formulacija s konzervansom) b.i.d. na sniženje IOP bio je jednak onom izazvanom istodobnim liječenjem dorzolamidom b.i.d. i timololom b.i.d. Učinak COSOPT kapi (formulacija s konzervansom) b.i.d. na sniženje IOP 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 mm Hg u jednom ili oba oka Cosopt PF smanjio je IOP jednako kao i Cosopt (formulacija s konzervansom). Sigurnosni profil Cosopt PF bio je sličan sigurnosnom profilu Cosopt kapi (formulacija s konzervansom).

Pedijatrijska populacija

Provedeno je kontrolirano kliničko ispitivanje u trajanju od tri mjeseca s primarnim ciljem da se utvrdi sigurnost primjene 2%-tne otopine za oči dorzolamidklorida u djece mlađe od šest godina. U tom je kliničkom ispitivanju 30 bolesnika u dobi od ≥ 2 do 6 godina čiji IOP nije bio odgovarajuće kontroliran uz monoterapiju dorzolamidom ili timololom primilo Cosopt (formulacija s konzervansom) u otvorenoj fazi ispitivanja. Djelotvornost u tih bolesnika nije utvrđena. U toj maloj skupini bolesnika primjena Cosopt kapi (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 operacije, promjene lijeka 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 oku pri znatno nižim dozama i stoga uz manju sistemsku izloženost. U kliničkim je ispitivanjima to dovelo do smanjenja IOP 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 metabolita u crvenim krvnim stanicama i plazmi i inhibicija karboanhidraze u eritrocitima. Dorzolamid se nakuplja u eritrocitima tijekom kronične primjene kao rezultat selektivnog vezanja za 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 ispiru 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.

Timololmaleat

U ispitivanju koncentracije djelatne tvari u plazmi u šest ispitanika sistemska izloženost timololu odredila se nakon lokalne primjene 0,5%-tne otopine timololmaleata za oči dvaput na dan. Prosječna vršna koncentracija u plazmi nakon jutarnje doze bila je 0,46 ng/ml, a nakon poslijepodnevnog 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 bili primijećeni štetni učinci na oči u životinja lokalno liječenih otopinom za oči dorzolamidklorida i timololmaleata ili istodobno primijenjenim dorzolamidkloridom i timololmaleatom. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja sa svakom pojedinom komponentom nisu otkrila mutageni potencijal. Stoga se ne očekuje da bi Cosopt PF u terapijskim dozama mogao predstavljati značajan rizik za sigurnost u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

hidroksietilceluloza
manitol (E421)
natrijev citrat (E331)
natrijev hidroksid (E524) za prilagodbu pH
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

30 mjeseci.

Nakon prvog otvaranja vrećice: 15 dana. Bacite neiskorištene jednodozne spremnike nakon tog roka.

Otvoreni jednodozni spremnik bacite odmah nakon uporabe.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnoj vrećici radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Cosopt PF je dostupan u jednodoznim spremnicima od polietilena niske gustoće (s 0,2 ml otopine) pakiranih u aluminijske vrećice koje sadrže 15 ili 10 jednodoznih spremnika.

Veličina pakiranja:

60 x 0,2 ml (4 vrećice sa po 15 jednodoznih spremnika ili 6 vrećica sa po 10 jednodoznih spremnika)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Santen Oy,
Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere,
Finska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-762834161

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. lipnja 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. rujna 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27. travnja 2023.