

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

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

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ena kapljica (približno 0,03 ml) vsebuje približno 0,6 mg dorzolamida in 0,15 mg timolola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina

Bistra, brezbarvna do skoraj brezbarvna, rahlo viskozna raztopina, praktično brez vidnih delcev, s pH med 5,5 in 5,9 in osmolalnostjo 240-325 mOsmol/kg.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

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

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

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 zdravilo COSOPT brez konzervansa in drugo zdravilo vkapljati z vsaj deset minutnim razmikom.

To zdravilo je sterilna raztopina, ki ne vsebuje konzervansa.

Bolnikom je treba naročiti, naj si pred uporabo umijejo roke in naj vsebnik ne pride v stik z očesom ali njegovo okolico, ker bi ga lahko poškodoval (glejte navodila za uporabo).

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.

Z nazolakrimalno okluzijo ali zaprtjem veke za 2 minuti se zmanjša sistemska absorpcija. To lahko zmanjša sistemske neželene učinke in poveča lokalno delovanje.

*Pediatrična populacija*

Učinkovitost pri pediatričnih bolnikih ni bila dokazana.

Varnost pri pediatričnih bolnikih, starih manj kot 2 leti, ni bila dokazana.

Trenutno razpoložljivi podatki glede varnosti pri pediatričnih bolnikih, starih  $\geq 2$  in  $< 6$  let, so opisani v poglavju 5.1.

#### Način uporabe

Bolnike je treba podučiti o pravilnem ravnanju z večodmernim vsebnikom. Za navodila za uporabo glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo COSOPT brez konzervansa je kontraindicirano 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, boleznijo sinusnega vozla, sinoatrijskim blokom, atrioventrikularnim blokom druge ali tretje stopnje, ki ni zdravljene s srčnim spodbujevalnikom, z očitnim srčnim popuščanjem, kardiogenim šokom
- s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina  $< 30$  ml/min) ali hiperkloremično acidozo
- ki so preobčutljivi na eno ali obe učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

Opisane 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 timolol absorbira sistemsko. Zaradi beta adrenergične učinkovine, timolola, se lahko pojavijo enake vrste kardiovaskularnih, pljučnih in drugih neželenih učinkov kot med sistemsko uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Pogostnost sistemskih neželenih učinkov po lokalni očesni uporabi je manjša kot po sistemski uporabi. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

#### *Srčne bolezni*

Pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi (npr. koronarno srčno boleznijo, Prinzmetalovo angino pectoris ali srčnim popuščanjem) in hipotenzijo je treba zdravljenje z antagonistami adrenergičnih receptorjev beta natančno pretehtati in razmisliti o zdravljenju z drugimi zdravilnimi učinkovinami. Bolnike s kardiovaskularnimi boleznimi je treba kontrolirati glede pojava znakov poslabšanja bolezni in pojava neželenih učinkov.

Zaradi negativnega vpliva na čas prevajanja je antagonist adrenergičnih receptorjev beta pri bolnikih s srčnim blokom I. stopnje treba uporabljati previdno.

#### *Žilne bolezni*

Bolnike s hudimi motnjami/boleznimi perifernega obtoka (t.j. s hudo obliko Raynaudove bolezni ali Raynaudovega sindroma) je treba zdraviti previdno.

#### *Bolezni dihal*

Pri bolnikih z astmo so po uporabi nekaterih očesnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta poročali o reakcijah dihal, vključno s smrtjo zaradi bronhospazma.

Zdravilo COSOPT brez konzervansa je treba pri bolnikih z blago/zmerno kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) uporabljati previdno in le, če možna korist odtehta možno tveganje.

### Okvara jeter

Tega zdravila 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 lahko tudi dorzolamid 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 tem zdravilu 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 antagonistov adrenergičnih receptorjev beta lahko bolj odzivni na ponovljene izpostavitve takim alergenom in so lahko neodzivni na običajne odmerke adrenalina, uporabljenega za zdravljenje anafilaktičnih reakcij.

### Sočasno zdravljenje

Učinek na znotraj očesni tlak ali znani učinki sistemske blokade adrenergičnih receptorjev beta se lahko povečajo, če timolol prejmejo bolniki, ki že dobivajo sistemske antagoniste adrenergičnih receptorjev beta. Odziv takšnih bolnikov je treba natančno kontrolirati. Uporaba dveh lokalnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Uporaba dorzolamida in peroralnih zaviralcev karboanhidraze ni priporočljiva.

### Ukinitev zdravljenja

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

### Dodatni učinki blokade adrenergičnih receptorjev beta

#### *Hipoglikemija/sladkorna bolezen*

Pri bolnikih, ki so nagnjeni k spontanim hipoglikemijam, in pri bolnikih z labilno sladkorno boleznijo je treba antagoniste adrenergičnih receptorjev beta uporabljati previdno, ker lahko prikrijejo znake in simptome akutne hipoglikemije.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo tudi znake hipertiroidizma. Nenadna ukinitve zdravljenja z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta lahko povzroči poslabšanje simptomov.

#### *Bolezni roženice*

Očesni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povzročijo suhe oči. Bolnike z boleznimi roženice je treba zdraviti previdno.

#### *Kirurška anestezija*

Očesni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko zavirajo sistemske učinke agonistov beta, npr. adrenalina. Anestezilog mora biti seznanjen s tem, da bolnik prejema timolol.

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 (oblika s konzervansom) motenj kislinsko-bazičnega ravnotežja niso opazili, so v redkih primerih poročali o ledvičnih kamnih. Ker COSOPT brez konzervansa vsebuje lokalni zaviralec karboanhidraze, ki se sistemsko absorbira, je pri bolnikih, ki so kdaj že imeli ledvične kamne, pri uporabi tega zdravila tveganje za razvoj ledvičnih kamnov večje.

#### Ostalo

Zdravljenje bolnikov z akutnim glavkomom z zaprtim zakotjem zahteva poleg očesnih hipotenzivnih sredstev še druge terapevtske posege. To zdravilo pri bolnikih z akutnim glavkomom z zaprtim zakotjem ni bilo preizkušeno.

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 obeh. Pri teh bolnikih obstaja večja možnost za nastanek edema roženice. Pri predpisovanju zdravila COSOPT brez konzervansa tej skupini bolnikov so potrebni previdnostni ukrepi.

Po filtracijskih posegih so med uporabo zdravil, ki zavirajo nastanek prekatne vodke (npr. timolola, acetazolamida), poročali o pojavu odstopanja žilnice.

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.

Bolniki z anamnezo kontaktne preobčutljivosti na srebro ne smejo uporabljati tega zdravila, ker lahko iztisnjene kapljice vsebujejo sledi srebra iz vsebnika.

#### Uporaba kontaktnih leč

Tega zdravila pri bolnikih, ki nosijo kontaktne leče, niso preizkušali.

#### Pediatrična populacija

Glejte poglavje 5.1.

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

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

V kliničnih študijah so to zdravilo 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 možnost aditivnih učinkov s posledično hipotenzijo in/ali opazno bradikardijo, kadar se očesna raztopina antagonista adrenergičnih receptorjev beta uporablja sočasno s peroralnimi zaviralci kalcijevih kanalov, učinkovinami, ki sproščajo katecholamine, ali antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, antiaritmiki (vključno z amiodaronom), glikozidi digitalisa, parasimpatomimetiki, gvanetidinom, narkotiki in zaviralci monoaminooksidaze (MAO).

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

Čeprav ima zdravilo 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 antagonistu adrenergičnih receptorjev beta in adrenalina (epinefrina).

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 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Zdravilo 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

O uporabi timolola pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Timolola se med nosečnostjo ne sme uporabljati, če ni nujno potrebno. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Epidemiološke študije niso pokazale malformacijskih učinkov, pokazale pa so tveganje za upočasnitev intrauterine rasti v primeru peroralne uporabe antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Poleg tega so pri novorojenčkih opazili znake in simptome beta-blokade (npr. bradikardijo, hipotenzijo, dihalno stisko in hipoglikemijo), če so se antagonisti adrenergičnih receptorjev beta uporabljali vse do poroda. Če se to zdravilo uporablja do poroda, je potreben skrben nadzor novorojenca v prvih dneh življenja.

##### Dojenje

Ni znano, ali se dorzolamid izloča v materino mleko. Pri doječih podganah, ki so dobivale dorzolamid, so opazili zmanjšano pridobivanje telesne teže mladičev.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta se izločajo v materino mleko. Vendar pa pri terapevtskih odmerkih timolola v kapljicah za oko ni verjetno, da bi se ga v materinem mleku pojavilo toliko, da bi pri otroku povzročil klinične simptome blokade adrenergičnih receptorjev beta. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2. 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 bile izvedene.

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 klinični študiji z zdravilom COSOPT brez konzervansa kapljice za oko raztopina v enoodmernem vsebniku so bili neželeni učinki skladni s tistimi, o katerih so predhodno poročali 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 zdravljenje prekinilo 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 imelo v dvojno slepi, primerjalni študiji s ponovljenim odmerkom podoben varnostni profil kot zdravilo COSOPT (oblika s konzervansom).

Tako kot druga zdravila za lokalno očesno uporabo se tudi timolol absorbira sistemsko. To lahko povzroči podobne neželene učinke, kot se pojavijo med sistemsko uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Pogostnost sistemskih neželenih učinkov po lokalni uporabi za zdravljenje očesnih bolezni je manjša kot po sistemski uporabi.

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

[Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)]

Organski sistem (MedDRA)	Oblika	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana**
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	<u>COSOPT brez konzervansa</u>				znaki in simptomi sistemskih alergijskih reakcij, vključno z angioedemom, koprivnico, pruritusom, izpuščajem, anafilaksijo	
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>				znaki in simptomi sistemskih alergijskih reakcij, vključno z angioedemom, koprivnico, lokaliziran ali generaliziran izpuščaj, anafilaksija	pruritus
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>					hipoglikemija
<b>Psihiatrične motnje</b>	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>			depresija*	nespečnost*, nočne more*, izguba spomina	halucinacije
<b>Bolezni živčevja</b>	<u>kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina</u>		glavobol*		omotica*, parestezija*	

Organski sistem (MedDRA)	Oblika	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana**
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>		glavobol*	omotica*, sinkopa*	parestezija*, okrepitev znakov in simptomov miastenije gravis, zmanjšan libido*, cerebrovaskularni insult*, cerebralna ishemija	
<b>Očesne bolezni</b>	<u>COSOPT brez konzervansa</u>	pekoč občutek in zbadanje	rdečina očesne veznice, zamegljen vid, erozija roženice, srbenje, solzenje			
	<u>kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina</u>		vnetje očesne veke*, draženje očesne veke*	iridociklitis*	draženje, vključno z rdečino*, bolečina*, krastavost očesne veke*, prehodna miopija (ki po prenehanju zdravljenja izgine), edem roženice*, očesna hipotonija*, odstop žilnice (po filtracijskih posegih)*	občutek tujka v očesu
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>		znaki in simptomi draženja očesa, vključno z blefaritisom*, keratitisom*, zmanjšano občutljivostjo o roženice in suhimi očmi*	motnje vida, vključno s spremembami i refrakcije (v nekaterih primerih zaradi prekinitve zdravljenja z miotikom)*	povešanje očesne veke, diplopija, odstop žilnice po filtracijskih posegih* (glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi)	srbenje, solzenje, rdečina, zamegljen vid, erozija roženice
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>				tinitus*	
<b>Srčne bolezni</b>	<u>kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina</u>					palpitacije

Organski sistem (MedDRA)	Oblika	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana**
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>			bradikardija*	bolečina v prsnem košu*, palpitacije*, edem*, aritmija*, kongestivno srčno popuščanje*, srčni zastoj*, srčni blok	atrioventrikularni blok, srčno popuščanje
<b>Žilne bolezni</b>	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>				hipotenzija*, klavdikacija, Raynaudov fenomen*, mrzle dlani in stopala*	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	<u>COSOPT brez konzervansa</u>		sinuzitis		kratka sapa, odpoved dihanja, rinitis, redko bronhospazem	
	<u>kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina</u>				epistaksa*	dispneja
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>			dispneja*	bronhospazem (predvsem pri bolnikih z že obstoječo bronhospastično boleznijo)*, odpoved dihanja, kašelj*	
<b>Bolezni prebavil</b>	<u>COSOPT brez konzervansa</u>	dizgevizija				
	<u>kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina</u>		navzea*		draženje grla, suha usta*	
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>			navzea*, dispepsija*	driska, suha usta*	dizgevizija, bolečine v trebuhu, bruhanje
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	<u>COSOPT brez konzervansa</u>				kontaktni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza	
	<u>kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina</u>				izpuščaj*	



Organski sistem (MedDRA)	Oblika	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana**
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>				plešavost*, psoriaziformni izpuščaji ali poslabšanje luskavice*	izpuščaji na koži
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>				sistemski eritematozni lupus	mialgija
<b>Bolezni sečil</b>	<u>COSOPT brez konzervansa</u>			urolitiaza		
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>				Peyronijeva bolezen*, zmanjšan libido	spolna disfunkcija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	<u>kapljice za oko s Z dorzolamidijevim kloridom, raztopina</u>		splošna oslabelost/ utrujenost*			
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>			splošna oslabelost/ utrujenost*		

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

\*\*Dodatni neželeni učinki, katere so opazili pri antagonistih adrenergičnih receptorjev beta za uporabo v očesu in se lahko pojavijo pri zdravilu COSOPT brez konzervansa.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: + 386 (0)8 2000 500

Faks: + 386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

## **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 antagonistih adrenergičnih receptorjev beta, 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 je malo podatkov o naključnem ali namernem prekomernem uživanju dorzolamidijevega klorida. Pri peroralni uporabi so poročali o zaspanosti. Pri lokalni uporabi so poročali o navzeji, 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

Zdravilo COSOPT brez konzervansa vsebuje dve učinkovini: dorzolamidijev klorid in timololijev maleat. Obe učinkovini znižujeta povišani intraokularni tlak (IOT) tako, da zmanjšujeta izločanje prekatne vodke, vendar vsaka s svojim mehanizmom delovanja.

Dorzolamidijev klorid je močan zaviralec humane karboanhidraze II. Zaviranje karboanhidraze v ciliarnih grebenih v očesu zmanjša izločanje prekatne vodke, verjetno zaradi upočasnjevanja nastajanja hidrogenkarbonatnih ionov, ki je vzrok zmanjšanemu transportu natrija in tekočine. Timololijev maleat je neselektivni antagonist  $\beta$ -adrenergičnih receptorjev. Natančen 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 vodke. Kombiniran učinek obeh učinkovin povzroči dodatno zmanjšanje intraokularnega tlaka v primerjavi z uporabo ene same učinkovine.

Po lokalni aplikaciji zdravilo 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. To zdravilo znižuje intraokularni tlak brez običajnih neželenih 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 samo 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 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 tlakom  $\geq 22$  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).

### Pediatrična populacija

Izvedli so trimesečno kontrolirano študijo, katere primarni namen je bil spremljanje varnosti 2 % očne 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 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 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 stanje dinamičnega ravnovesja (steady state) doseženo v 13 tednih. V stanju dinamičnega ravnovesja v plazmi ni bilo dejansko 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) so imeli večjo koncentracijo metabolita v eritrocitih, vendar nobenih pomembnih razlik v inhibiciji karboanhidraze in nobenih klinično pomembnih sistemskih neželenih 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 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 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  
natrijev citrat  
natrijev hidroksid za uravnavanje pH  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Po prvem odprtju vsebnika: 2 meseca

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

10 ml raztopine v beli LDPE plastenki z belim HDPE Novelia nastavkom in modrim silikonskim ventilom in belo HDPE varnostno navojno zaporko.

Velikosti pakiranja:

Pakiranje po 1, 2 ali 3 plastenke (10 ml) v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

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

## Navodila za uporabo

### **Pred vkapavanjem kapljic za oko**

- Pred odpiranjem plastenke si umijte roke.
- Zdravila ne smete uporabljati, če opazite, da je pečat zaščitne zaporke na vratu plastenke pred prvo uporabo poškodovan.
- Ob prvi uporabi zdravila, preden boste kanili kapljico v oko, morate najprej vaditi uporabljati plastenko tako, da jo počasi stisnete, da kanete eno kapljico stran od očesa.
- Ko ste prepričani, da lahko kanete eno kapljico naenkrat, si izberite položaj, ki se vam zdi najudobnejši za vkapavanje kapljic (lahko sedite, ležite na hrbtu ali stojite pred ogledalom).
- Vsakič, ko odprete novo plastenko, eno kapljico zavržite, da aktivirate plastenko.

### **Vkapavanje:**

1. Plastenko držite neposredno pod zaporko in zaporko obrnite, da odprete plastenko. S konico plastenke se ne dotikajte ničesar, da preprečite kontaminacijo raztopine.



2. Glavo nagnite nazaj in držite plastenko nad očesom.
3. Spodnje veko potegnite navzdol in poglejte navzgor. Nežno stisnite plastenko na sredini, tako da bo kapljica kanila v oko. Upoštevajte, da lahko med stiskanjem in sprostitvijo kapljice pride do zamika nekaj sekund. Ne stiskajte preveč.



4. Zaprite oko in za približno dve minuti pritisnite s prstom na notranji očesni kot. To pomaga ustaviti zdravilo, da bi prišlo v ostale dele telesa.



5. Če vam je zdravnik svetoval, da uporabljate kapljice na obeh očesih, za drugo oko ponovite korake od 2-4. Včasih je potrebno zdraviti le eno oko. Zdravnik vam bo svetoval, če se to nanaša na vas in katero oko je potrebno zdraviti.
6. Po vsaki uporabi in pred ponovnim vkapavanjem je treba plastenko potresti enkrat navzdol, ne da bi se dotaknili konice plastenke, da odstranite preostalo raztopino s konico plastenke. To je potrebno, da se zagotovi nadaljnja sprostitvev kapljic.



7. Vso odvečno raztopino obrišite s kože okrog očesa.
8. Ob koncu 2-mesečnega roka uporabnosti zdravila po prvem odprtju bo v plastenki ostalo nekaj zdravila COSOPT brez konzervansa. Ne poskušajte uporabiti zdravila, ki ostane v plastenki, potem ko ste končali zdravljenje. Ne uporabljajte kapljic za oko več kot 2 meseca po prvem odprtju plastenke.

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

Santen Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Finska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/06/01960/004-006

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

Datum prve odobritve: 19.12.2006

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

10. 2. 2020