

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

COSOPT Multi Dose Free 20 mg/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 22,26 mg dorzolamídiu-chloridu, čo zodpovedá 20 mg dorzolamidu a 6,83 mg timolóliu-hydrogenmaleátu, čo zodpovedá 5 mg timololu.

Jedna kvapka (približne 0,03 ml) obsahuje približne 0,6 mg dorzolamidu a 0,15 ml timololu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky.

Číry, bezfarebný až takmer bezfarebný, mierne viskózný roztok, prakticky bez viditeľných častíc s pH medzi 5,5 a 5,9 a s osmolalitou 240 – 325 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

COSOPT Multi Dose Free je indikovaný na liečbu zvýšeného vnútroočného tlaku (IOP) pacientom s glaukómom s otvoreným uhlom alebo pseudoexfoliatívnym glaukómom, keď monoterapia lokálnymi betablokátormi nie je dostatočná.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka je jedna kvapka COSOPTU Multi Dose Free do (spojovkového vaku) postihnutého oka (očí) dvakrát denne.

Ak sa používa aj iný lokálny očný liek, medzi aplikáciou COSOPTU Multi Dose Free a ďalšieho lieku musí byť odstup aspoň desať minút.

Tento liek je sterilný roztok bez obsahu konzervačných látok.

Pacientov treba poučiť, aby si pred použitím umyli ruky a nedotýkali sa fľašou oka alebo okolia oka, pretože by to mohlo spôsobiť poranenie oka (pozri návod na použitie).

Pacientov treba poučiť aj o tom, že pri nesprávnej manipulácii sa očné roztoky môžu kontaminovať bežnými baktériami, o ktorých je známe, že spôsobujú infekcie oka. Použitie kontaminovaných roztokov môže spôsobiť závažné poškodenie oka a následnú stratu zraku.

Pediatrická populácia

Účinnosť u pediatrických pacientov nebola stanovená.

Bezpečnosť u pediatrických pacientov vo veku do 2 rokov nebola stanovená.

V súčasnosti dostupné údaje, týkajúce sa bezpečnosti u pediatrických pacientov vo veku ≥ 2 a < 6 rokov, sú popísané v časti 5.1.

Spôsob podávania

Pri použití nazolakrimálnej oklúzie alebo zatvorenia očných viečok počas 2 minút sa systémová absorpcia zníži. To môže mať za následok zníženie systémových vedľajších účinkov a zvýšenie lokálnej aktivity.

Pacienti majú byť poučení o správnej manipulácii s viacdávkovým obalom. Pokyny na použitie, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

COSOPT Multi Dose Free je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú:

- reaktívne ochorenie dýchacích ciest vrátane bronchiálnej astmy alebo bronchiálnej astmy v anamnéze, alebo ťažkú chronickú obštrukčnú chorobu pľúc,
- sínusovú bradykardiu, syndróm chorého sínusu, sinoatriálnu blokádu, atrioventrikulárnu blokádu druhého alebo tretieho stupňa nekontrolovanú kardiostimulátorom, evidentné srdcové zlyhanie, kardiogénny šok,
- závažné renálne poškodenie (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo hyperchloremickú acidózu,
- precitlivosť na jedno alebo obidve liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Vyššie uvedené kontraindikácie vyplývajú zo zložiek lieku, nie z ich kombinácie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kardiovaskulárne/respiračné reakcie

Tak ako iné, lokálne podávané liečivá, ktoré sa aplikujú do očí, aj timolol sa absorbuje systémovo. Vzhľadom na betaadrenergnú zložku, timolol, sa môžu objaviť rovnaké typy kardiovaskulárnych, pulmonálnych alebo iných nežiaducich reakcií, ako sa pozorovali pri systémových betaadrenergných blokátoroch. Výskyt systémových nežiaducich reakcií po lokálnom podaní do oka je nižší ako pri systémovom podaní. Zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

U pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami (napr. koronárna choroba srdca, Prinzmetalova angína a zlyhanie srdca) a hypotenziou sa má liečba betablokátormi zásadne posúdiť a má sa zväziť liečba inými liečivami. U pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami sa majú sledovať prejavy zhoršenia týchto ochorení a nežiaducich reakcií.

U pacientov so srdcovou blokádu prvého stupňa sa majú betablokátory podávať len s opatrnosťou, vzhľadom na ich negatívny účinok na čas kondukcie.

Poruchy ciev:

Pacienti s ťažkou poruchou/ochoreniami periférnej cirkulácie (t.j. ťažké formy Raynaudovej choroby alebo Raynaudovho syndrómu) sa majú liečiť s opatrnosťou.

Poruchy dýchacej sústavy:

Po podaní niektorých očných betablokátorov sa u pacientov s astmou v dôsledku bronchospazmu hlásili respiračné reakcie vrátane úmrtia.

COSOPT Multi Dose Free sa má používať s opatrnosťou u pacientov s miernou/stredne závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) a len ak možný prínos prevažuje nad možným rizikom.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poškodením pečene sa tento liek nesledoval, preto sa má u takýchto pacientov podávať s opatrnosťou.

Imunológia a precitlivenosť

Tak ako iné lokálne podávané očné lieky, aj dorzolamid sa môže absorbovať systémovo. Dorzolamid obsahuje sulfónamidovú skupinu, ktorá sa vyskytuje aj pri sulfónamidoch. Pri lokálnom podávaní sa teda môžu vyskytnúť rovnaké typy nežiaducich reakcií, aké spôsobujú sulfónamidy vrátane ťažkých reakcií, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. Ak sa vyskytnú prejavy závažných reakcií alebo precitlivenosti, prerušte používanie tohto lieku.

Pri tomto lieku sa pozorovali lokálne očné nežiaduce účinky podobné tým, ktoré sa pozorovali pri očných kvapkách s dorzolamídiom-chloridom. Ak sa takéto reakcie objavia, treba zvážiť vysadenie COSOPTU Multi Dose Free.

Pacienti s anamnézou atopie alebo ťažkej anafylaktickej reakcie na rôzne alergény môžu byť počas užívania betablokátorov reaktívnejší na opakovanú expozíciu takýmto alergénom a nemusia odpovedať na obvyklé dávky adrenalínu, ktoré sa používajú na liečbu anafylaktických reakcií.

Súbežná liečba

Ak sa timolol podáva pacientom, ktorí už dostávajú systémové betablokátory, môže sa zosilniť účinok na vnútroočný tlak alebo známe účinky systémových betablokátorov. Odpoveď týchto pacientov sa má pozorne sledovať. Neodporúča sa používanie dvoch lokálne podávaných betaadrenergických blokátorov (pozri časť 4.5).

Používanie dorzolamidu a perorálnych inhibítorov karboanhydrázy sa neodporúča.

Ukončenie liečby

Ak je potrebné prerušenie podávania očného timololu u pacientov s koronárnou chorobou srdca, liečba sa má vysadiť postupne, tak ako pri systémových betablokátoroch.

Ďalšie účinky betablokády

Hypoglykémia/diabetes:

Betablokátory sa majú podávať s opatrnosťou u pacientov s pravdepodobnosťou vzniku spontánnej hypoglykémie alebo u pacientov s labilným diabetom, pretože betablokátory môžu maskovať prejavy a príznaky akútnej hypoglykémie.

Betablokátory môžu tiež maskovať príznaky hypertyreózy. Náhle vysadenie liečby betablokátorom môže urýchliť zhoršenie príznakov.

Ochorenia rohovky

Betablokátory na očné použitie môžu spôsobiť suchosť očí. Pacienti s ochoreniami rohovky sa majú liečiť s opatrnosťou.

Anestézia pri chirurgickom zákroku

Očné lieky s obsahom betablokátorov môžu blokovать systémové, beta-agonistické účinky, napr. adrenalínu. Anesteziológ má byť informovaný, ak pacient dostáva timolol.

Liečba betablokátorami môže zhoršiť príznaky myasténie gravis.

Ďalšie účinky inhibície karboanhydrázy

Liečba perorálnymi inhibítormi karboanhydrázy bola spojená s urolitiázou v dôsledku porúch acidobázy, hlavne u pacientov s predchádzajúcou anamnézou obličkových kameňov. Hoci sa pri COSOPTE (zloženie s konzervačnou látkou) nepozorovali žiadne poruchy acidobázy, zriedkavo bola hlásená urolitiáza. Pretože COSOPT Multi Dose Free obsahuje lokálny inhibítor karboanhydrázy, ktorý sa absorbuje systémovo, pacienti s predchádzajúcou anamnézou obličkových kameňov môžu mať pri používaní tohto lieku zvýšené riziko urolitiázy.

Iné

Liečba pacientov s akútnym glaukómom s uzavretým uhlom si vyžaduje okrem podávania látok znižujúcich vnútroočný tlak aj ďalšie terapeutické zásahy. U pacientov s akútnym glaukómom s uzavretým uhlom sa tento liek nesledoval.

Pri používaní dorzolamidu sa hlásil edém rohovky a ireverzibilná dekompenzácia rohovky u pacientov s už existujúcim chronickým poškodením rohovky a/alebo s vnútroočnou operáciou v anamnéze. Existuje zvýšená možnosť vzniku edému rohovky. Pri predpisovaní COSOPTU Multi Dose Free týmto skupinám pacientov sa má postupovať s opatrnosťou.

Pri podávaní vodných supresívnych terapií (napr. timolol, acetazolamid) sa po filtračných zákrokoch hlásilo odchlípenie chorioidey.

Tak ako pri používaní iných antiglaukomatóznych liekov, bola u niektorých pacientov po dlhodobej liečbe hlásená znížená citlivosť na očný timolólium-hydrogenmaleát. V klinických štúdiách, pri ktorých sa sledovalo 164 pacientov počas najmenej troch rokov, sa však po počiatkovej stabilizácii nepozoroval žiadny signifikantný rozdiel v priemernom vnútroočnom tlaku.

Pacienti s anamnézou kontaktnej precitlivenosti na striebro nesmú používať tento liek, pretože kvapky môžu obsahovať stopy striebra pochádzajúce z obalu.

Používanie kontaktných šošoviek

Tento liek sa neskúmal u pacientov, ktorý nosia kontaktné šošovky.

Pediatrická populácia

Pozri časť 5.1.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne špecifické interakčné štúdie s COSOPTOM Multi Dose Free.

V klinickej štúdii sa súběžne s týmto liekom podávali tieto systémové liečivá, pričom sa nepozorovali nežiaduce interakcie: ACE inhibítory, blokátory kalciového kanála, diuretiká, nesteroidné protizápalové lieky vrátane kyseliny acetylsalicylovej a hormóny (napr. estrogén, inzulín, tyroxín).

Existuje možnosť aditívnych účinkov vedúcich k hypotenzii a/alebo výraznej bradykardii pri súběžnom podaní očného roztoku betablokátorov súběžne s perorálnymi blokátormi kalciového kanála, liečivami znižujúcimi hladiny katecholamínov alebo betaadrenergými blokátormi, antiarytmikami (vrátane amiodarónu), srdcovými glykozidmi, parasymptomimetikami, guanetidínom, omamnými látkami a inhibítormi monoaminoxidázy (MAOI).

Počas kombinovanej liečby inhibítormi CYP2D6 (napr. chinidínom, fluoxetínom, paroxetínom) a timololom bola hlásená zosilnená systémová betablokáda (napr. znížená frekvencia srdca, depresia).

Hoci samotný COSOPT (s obsahom konzervačnej látky) má malý alebo nemá žiadny účinok na veľkosť zrenice, zriedkavo bola hlásená mydriáza pri súbežnom používaní očného roztoku betablokátorov a adrenalínu (epinefrín).

Betablokátoory môžu zvyšovať hypoglykemický účinok antidiabetík.

Perorálne betaadrenergne blokátory môžu zhoršiť rebound hypertenzie, ktorá môže vzniknúť po vysadení klonidínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

COSOPT Multi Dose Free sa nesmie používať počas gravidity.

Dorzolamid

K dispozícii nie sú dostatočné klinické údaje u exponovaných gravidít. U králikov mal dorzolamid v maternotoxických dávkach teratogénny účinok (pozri časť 5.3).

Timolol

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o používaní timololu u gravidných žien. Timolol sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2.

Epidemiologické štúdie neodhalili malformačné účinky, ale preukázali riziko spomalenia intrauterinného rastu, ak sa betablokátoory podávali perorálne. Navyše, ak sa betablokátoory podávali do pôrodu, u novorodencov sa pozorovali prejavy a príznaky betablokády (napr. bradykardia, hypotenzia, respiračná tieseň a hypoglykémia). Ak sa tento liek podáva až do pôrodu, novorodenca je potrebné počas prvých dní života starostlivo sledovať.

Dojčenie

Nie je známe, či sa dorzolamid vylučuje do ľudského mlieka. U laktujúcich potkanov, ktorí dostávali dorzolamid, sa pozoroval znížený prírastok telesnej hmotnosti plodu.

Betablokátoory sa vylučujú do materského mlieka. Pri terapeutických dávkach timololu v očných kvapkách však nie je pravdepodobné, že by sa v materskom mlieku objavili dostatočné množstvá na to, aby vyvolali klinické príznaky betablokády u dojčat'a. Zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2. Ak je potrebná liečba COSOPTOM Multi Dose Free, dojčenie sa neodporúča.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

O účinkoch na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje sa nevykonali žiadne štúdie. Možné nežiaduce účinky, ako je napr. rozmazané videnie, môžu ovplyvňovať schopnosť niektorých pacientov viesť motorové vozidlá a/alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V klinickej štúdii s očnými kvapkami COSOPT FREE v jednodávkovom obale sa pozorovali nežiaduce reakcie rovnaké s nežiaducimi reakciami predtým hlásenými pri COSOPT (s obsahom konzervačnej látky), dorzolamídiu-chloride a/alebo timolóliu-hydrogenmaleáte.

V rámci klinických štúdií sa COSOPT (s obsahom konzervačnej látky) podával 1 035 pacientom. Približne 2,4 % všetkých pacientov prerušilo liečbu COSOPTOM (s obsahom konzervačnej látky) kvôli lokálnym očným nežiaducim reakciám; približne 1,2 % všetkých pacientov prerušilo liečbu v dôsledku lokálnych nežiaducich reakcií svedčiacich o alergií alebo precitlivenosti (ako napr. zápal viečka alebo konjunktivitída).

V komparatívnej štúdii opakovanej dvojito maskovanej dávky sa preukázalo, že bezpečnostný profil COSOPTU FREE je podobný COSOPTU (s obsahom konzervačnej látky).

Tak ako iné lokálne podávané lieky, ktoré sa aplikujú do očí, aj timolol sa absorbuje do systémovej cirkulácie. Môže to spôsobiť podobné nežiaduce účinky, ako sa pozorovali pri systémových betablokátoroch. Výskyt systémových nežiaducich reakcií po lokálnom podaní do oka je nižší ako pri systémovom podaní.

Počas klinických štúdií alebo po uvedení lieku na trh boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie pre COSOPT FREE alebo jednu z jeho zložiek:

[Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)]

| Trieda orgánových systémov (MedDRA) | Zloženie lieku | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Neznáme** |
|--|---|--------------------|--------------|--------------------|---|------------------|
| Poruchy imunitného systému | <u>COSOPT FREE</u> | | | | prejavy a príznaky systémových, alergických reakcií vrátane angioedému, urtikárie, pruritu, vyrážky, anafylaxie | |
| | <u>Očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u> | | | | prejavy a príznaky alergických reakcií vrátane angioedému, urtikárie, ohraničenej alebo generalizovanej vyrážky, anafylaxie | pruritus |
| Poruchy metabolizmu a výživy | <u>Očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u> | | | | | hypoglykémia |
| Psychické poruchy | <u>Očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u> | | | depresia* | insomnia*, nočné mory*, strata pamäti | halucinácie |

| Trieda orgánových systémov (MedDRA) | Zloženie lieku | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Neznáme** |
|--|---|--------------------|---|---|---|--|
| Poruchy nervového systému | <u>Očné roztokové kvapky obsahujúce dorzolamídium-chlorid</u> | | bolesť hlavy* | | závrat*, parestézia* | |
| | <u>Očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u> | | bolesť hlavy* | závrat*, synkopa* | parestézia*, zhoršenie prejavov a príznakov myasténie gravis, znížené libido*, cerebrovaskulárna príhoda*, cerebrálna ischemia | |
| Poruchy oka | <u>COSOPT FREE</u> | pálenie a pichanie | nastrieknutie spojoviek, rozmazané videnie, erózia rohovky, svrbenie očí, slzenie | | | |
| | <u>Očné roztokové kvapky obsahujúce dorzolamídium-chlorid</u> | | zápal očného viečka*, podráždenie očného viečka* | iridocyklitída* | iritácia vrátane začervenania*, bolesť*, krusty očného viečka*, prechodná myopia (ktorá sa upravila po prerušení liečby), edém rohovky*, očná hypotónia*, odchlípenie chorioidey (po filtračných výkonoch)* | pocit cudzieho telesa v oku, fotofóbia |
| | <u>Očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u> | | prejavy a príznaky očného podráždenia vrátane blefaritídy*, keratitída*, zníženie citlivosti rohovky a suchosť očí* | poruchy zraku vrátane refraktérnych zmien (v niektorých prípadoch v dôsledku vysadenia miotickej liečby)* | ptóza, diplopia, odchlípenie chorioidey po filtračných výkonoch* (pozri časť 4.4 Osobitné opatrenia o upozornenia pri používaní) | svrbenie, slzenie, začervenanie, rozmazané videnie, erózia rohovky |

| Trieda orgánových systémov (MedDRA) | Zloženie lieku | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Neznáme** |
|--|---|--------------------|--------------|--------------------|---|--|
| Poruchy ucha a labyrintu | <u>Očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u> | | | | tinnitus* | |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | <u>Očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u> | | | bradykardia* | bolesť na hrudníku*, palpitácie*, edém*, arytmia*, kongestívne srdcové zlyhanie*, zastavenie srdca*, srdcový blok | atrioventrikulárna blokáda, zlyhanie srdca |
| | <u>Očné roztokové kvapky obsahujúce dorzolamídium-chlorid</u> | | | | | palpitácie, tachykardia |
| Poruchy ciev | <u>Očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u> | | | | hypotenzia*, klaudikácia, Raynaudov fenomén*, studené ruky a chodidlá* | |
| | <u>Očné roztokové kvapky obsahujúce dorzolamídium-chlorid</u> | | | | | hypertenzia |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | <u>COSOPT FREE</u> | | sínusitída | | dýchavičnosť, respiračné zlyhanie, rinitída, zriedkavo bronchospazmus | |
| | <u>Očné roztokové kvapky obsahujúce dorzolamídium-chlorid</u> | | | | epistaxa* | dyspnoe |
| | <u>Očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u> | | | dyspnoe* | bronchospazmus (prevažne u pacientov s existujúcim bronchospastickým ochorením)*, respiračné zlyhanie, kašeľ* | |

| Trieda orgánových systémov (MedDRA) | Zloženie lieku | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Neznáme** |
|---|---|--------------------|--------------|---------------------|---|--|
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | <u>COSOPT FREE</u> | porucha chuti | | | | |
| | <u>Očné roztokové kvapky obsahujúce dorzolamídium-chlorid</u> | | nauzea* | | podráždenie hrdla, sucho v ústach* | |
| | <u>Očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u> | | | nauzea*, dyspepsia* | hnačka, suchosť v ústach* | porucha chuti, bolesť brucha, vracanie |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | <u>COSOPT FREE</u> | | | | kontaktná dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza | |
| | <u>Očné roztokové kvapky obsahujúce dorzolamídium-chlorid</u> | | | | vyrážka* | |
| | <u>Očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u> | | | | alopécia*, psoriaziformná vyrážka alebo exacerbácia psoriázy* | kožná vyrážka |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | <u>Očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u> | | | | systémový lupus erythematosus | myalgia |
| Poruchy obličiek a močových ciest | <u>COSOPT FREE</u> | | | uroliitiáza | | |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | <u>Očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u> | | | | Peyronieho choroba*, znížené libido | sexuálna dysfunkcia |

| Trieda orgánových systémov (MedDRA) | Zloženie lieku | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Neznáme** |
|--|--|-------------|----------------|----------------|-----------|-----------|
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Očné roztokové kvapky obsahujúce dorzolamídium-chlorid | | asténia/únava* | | | |
| | Očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát | | | asténia/únava* | | |

* Tieto nežiaduce účinky boli tiež pozorované pri COSOPTE (s obsahom konzervačnej látky) po uvedení lieku na trh.

** Pri betablokátoroch na očné použitie sa pozorovali ďalšie nežiaduce reakcie a teoreticky sa môžu objaviť pri COSOPTE FREE.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne údaje o náhodnom alebo úmyselnom predávkovaní COSOPTOM (s obsahom konzervačnej látky) alebo COSOPTOM FREE u ľudí.

Príznaky

Boli hlásené prípady neúmyselného predávkovania očným roztokom timolólium-hydrogenmaleátu, čo malo za následok podobné systémové účinky ako po podaní systémových betaadrenergických blokátorov: závrat, bolesť hlavy, dýchavičnosť, bradykardiu, bronchospazmus a zastavenie srdca. Najčastejšie prejavy a príznaky, ktoré možno očakávať po predávkovaní dorzolamidom, sú nerovnováha elektrolytov, vývoj acidózneho stavu a prípadne účinky na centrálny nervový systém.

K dispozícii je len obmedzené množstvo údajov o náhodnom alebo úmyselnom predávkovaní dorzolamídium-chloridom u ľudí. Po perorálnom požití bola hlásená somnolencia. Po lokálnej aplikácii boli hlásené: nauzea, závrat, bolesť hlavy, únava, abnormálne sny a dysfágia.

Liečba

Liečba má byť symptomatická a podporná. Treba sledovať hladiny elektrolytov v sére (najmä draslík) a pH krvi. Štúdie preukázali, že timolol sa iba ťažko dialyzuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiglaukomatika a miotiká, betablokátoary, timolol, kombinácie
ATC kód: S01ED51

Mechanizmus účinku

COSOPT Multi Dose Free obsahuje dve zložky: dorzolamídium-chlorid a timolólium-hydrogenmaleát. Každá z týchto dvoch zložiek znižuje zvýšený vnútroočný tlak znížením sekrécie komorového moku, avšak rozdielnym mechanizmom účinku.

Dorzolamídium-chlorid je silný inhibítor ľudskej karboanhydrázy II. Inhibícia karboanhydrázy v ciliárnych výbežkoch oka znižuje sekréciu komorového moku, pravdepodobne tým, že spomaľuje tvorbu bikarbonátových iónov s následným znížením transportu sodíka a tekutiny. Timolólum-hydrogenmaleát je neselektívny blokátor betaadrenergických receptorov. Presný mechanizmus účinku timolólum-hydrogenmaleátu v znižovaní vnútroočného tlaku nie je doteraz jasne preukázaný, hoci štúdia fluoresceínu a tonografické štúdie naznačujú, že dominantný účinok môže byť v znížení tvorby tekutiny. V niektorých štúdiách sa však pozorovalo tiež mierne zvýšenie odtoku. Kombinovaný účinok týchto dvoch látok vedie k výraznejšiemu zníženiu vnútroočného tlaku (IOP) v porovnaní s účinkom samostatného podania jednotlivých zložiek lieku.

Po lokálnom podaní COSOPT Multi Dose Free znižuje zvýšený vnútroočný tlak, či už súvisí alebo nesúvisí s glaukómom. Zvýšený vnútroočný tlak je hlavný rizikový faktor v patogenéze poškodenia zrakového nervu a glaukomatóznej straty zorného poľa. Tento liek znižuje vnútroočný tlak bez častých nežiaducich účinkov miotík, ako je šeroslepoty, akomodačný krč a zúženie zreníc.

Farmakodynamické účinky

Klinické účinky

V klinických štúdiách s dĺžkou trvania do 15 mesiacov sa porovnával vnútroočný tlak znižujúci účinok COSOPTU (s obsahom konzervačnej látky) podávaného dvakrát denne (ráno a večer) samostatne alebo súčasne podávaného 0,5 % timololu a 2 % dorzolamidu u pacientov s glaukómom alebo očnou hypertenziou, u ktorých bola v štúdiách kombinovaná liečba považovaná za vhodnú. Patrili sem neliečení pacienti a pacienti neadekvátne kontrolovaní monoterapiou timololom. Väčšina pacientov bola pred zaradením do štúdie liečená lokálnymi betablokátormi v monoterapii. V analýze kombinovaných štúdií bolo zníženie vnútroočného tlaku pri podávaní COSOPTU (s obsahom konzervačnej látky) dvakrát denne výraznejšie ako pri monoterapii buď 2 % dorzolamidom podávaným trikrát denne alebo 0,5 % timololom podávaným dvakrát denne. Zníženie vnútroočného tlaku pri podávaní COSOPTU (s obsahom konzervačnej látky) dvakrát denne bolo ekvivalentné jeho zníženiu pri súčasnej liečbe dorzolamidom podávaným dvakrát denne a timololom podávaným dvakrát denne. Meraním v rôznych časových úsekoch bolo preukázané, že zníženie vnútroočného tlaku pri podávaní COSOPTU (s obsahom konzervačnej látky) dvakrát denne trvá počas celého dňa a tento účinok sa udržiava počas dlhodobého podávania.

V dvojito maskovanej štúdii, paralelne kontrolovanej aktívnou liečbou u 261 pacientov so zvýšeným vnútroočným tlakom ≥ 22 mmHg v jednom alebo v oboch očiach, mal COSOPT FREE rovnaký účinok na zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku IOP ako COSOPT (lieková forma s obsahom konzervačnej látky). Bezpečnostný profil COSOPTU FREE bol podobný COSOPTU (s obsahom konzervačnej látky).

Pediatrická populácia

Uskutočnila sa 3-mesačná kontrolovaná štúdia s primárnym cieľom dokumentovať bezpečnosť 2 % očného roztoku dorzolamídium-chloridu u detí mladších ako 6 rokov. V otvorenej fáze tejto štúdie dostávalo COSOPT (s obsahom konzervačnej látky) 30 pacientov vo veku do 6 rokov a vo veku 2 rokov alebo starších, ktorých vnútroočný tlak nebol dostatočne kontrolovaný monoterapiou dorzolamidom alebo timololom. Účinnosť sa u týchto pacientov nestanovila. V tejto malej skupine pacientov bolo podávanie COSOPTU (s obsahom konzervačnej látky) dvakrát denne vo všeobecnosti dobre tolerované, 19 pacientov dokončilo liečebné obdobie a 11 pacientov ho prerušilo z dôvodu chirurgického zákroku, zmeny liečby alebo z iných dôvodov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dorzolamídium-chlorid

Na rozdiel od perorálnych inhibítorov karboanhydrázy, lokálne podanie dorzolamídium-chloridu umožňuje liečivu pôsobiť priamo v oku pri podstatne nižších dávkach a teda pri menšej systémovej

expozícii. V klinických štúdiách to viedlo k zníženiu vnútroočného tlaku bez porúch acidobázickej rovnováhy či zmien elektrolytov, ktoré sú typické pre perorálne inhibítory karboanhydrázy.

Pri lokálnom podaní sa dorzolamid dostáva do systémovej cirkulácie. Aby sa určil potenciál systémovej inhibície karboanhydrázy po lokálnom podaní, merali sa koncentrácie liečiva a jeho metabolitu v erytrocytoch a plazme a inhibícia karboanhydrázy v erytrocytoch. Dorzolamid sa pri chronickom podávaní kumuluje v erytrocytoch v dôsledku selektívnej väzby na KA-II, pričom v plazme sa udržiava extrémne nízka koncentrácia voľného liečiva. Z materského liečiva sa tvorí jediný N-dezetylovaný metabolit, ktorý inhibuje KA-II menej účinne ako materské liečivo, ale inhibuje aj menej aktívny izoenzým (KA-I). Metabolit sa tiež hromadí v erytrocytoch, kde sa viaže predovšetkým na KA-I. Dorzolamid sa stredne silno viaže na plazmatické bielkoviny (približne 33 %). Dorzolamid sa primárne vylučuje nezmenený močom; metabolit sa tiež vylučuje močom. Po skončení podávania sa dorzolamid vyplavuje z erytrocytov nelineárne, čo má za následok počiatočný rýchly pokles koncentrácie liečiva, po ktorom nasleduje pomalšia eliminačná fáza s polčasom približne štyri mesiace.

Keď sa dorzolamid podával perorálne, aby sa simulovala maximálna systémová expozícia po dlhodobom lokálnom očnom podávaní, rovnovážny stav sa dosiahol do 13 týždňov. V rovnovážnom stave sa v plazme prakticky nenachádzalo žiadne voľné liečivo alebo jeho metabolit. Inhibícia KA v erytrocytoch bola slabšia, než je predpokladaná inhibícia potrebná na farmakologické ovplyvnenie renálnej funkcie alebo dýchania. Podobné farmakokinetické výsledky sa pozorovali po chronickom lokálnom podávaní dorzolamídiu-chloridu. Niektorí starší pacienti s poruchou obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu 30-60 ml/min) mali vyššie koncentrácie metabolitu v erytrocytoch, tomuto nálezu však nebolo možné priamo pripísať žiadne významné rozdiely v inhibícii karboanhydrázy a žiadne klinicky významné systémové nežiaduce účinky.

Timolólum-hydrogenmaleát

V štúdiu plazmatickej koncentrácie liečiva u šiestich osôb bola stanovená systémová expozícia timololu po lokálnom podaní 0,5 % očných kvapiek timolólum-hydrogenmaleátu dvakrát denne. Priemerná maximálna koncentrácia v plazme po rannom podaní bola 0,46 ng/ml a po popoludňajšom podaní 0,35 ng/ml.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Očný a systémový bezpečnostný profil jednotlivých zložiek lieku je dobre zavedený.

Dorzolamid

U králikov sa po podaní maternotoxických dávok dorzolamidu spojených s metabolickou acidózou pozorovali malformácie stavcov chrbtice.

Timolol

Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénny účinok.

Navyše, u zvierat, ktorým sa podávali lokálne očné kvapky dorzolamídiu-chloridu a timolólum-hydrogenmaleátu samostatne alebo v kombinácii, sa nepozorovali žiadne oftalmologické nežiaduce účinky. *In vitro* a *in vivo* štúdie s jednotlivými zložkami nepreukázali mutagénny potenciál. Pri podávaní COSOPTU FREE v terapeutických dávkach sa preto nepredpokladá žiadne významné riziko z hľadiska bezpečnosti u človeka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxyetylcelulóza
manitol
citrónan sodný
hydroxid sodný na úpravu pH
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky
Po prvom otvorení obalu: 2 mesiace

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml roztok v bielej fľaši z polyetylénu s nízkou hustotou (LDPE) a bielou tryskou Novelia z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) a modrým silikónovým ventilom a bielym bezpečnostným skrutkovacím uzáverom HDPE.

Veľkosti balenia: škatuľa s obsahom 1 (10 ml) fľaše, 2 alebo 3 (10 ml) fliaš.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Návod na použitie

Pred nakvapkaním do oka:

- Pred otvorením fľaše si umyte ruky.
- Nepoužívajte tento liek, ak si pred prvým použitím všimnete, že je bezpečnostný skrutkovací uzáver na hrdle fľaše poškodený.
- Pri prvom použití fľaše, predtým ako podáte kvapku do oka, mali by ste si použitie fľaše vyskúšať pomalým stlačením fľaše kvapnutím jednej kvapky mimo oka.
- Ak ste si istý, že viete podať jednu kvapku na jedenkrát, vyberte si vhodnú polohu na podanie kvapiek (môžete si sadnúť, ležať na chrbte alebo stáť pred zrkadlom).
- Pri každom otvorení novej fľaše kvapnite jednu kvapku do odpadu, čím aktivujete fľašu.

Nakvapkanie:

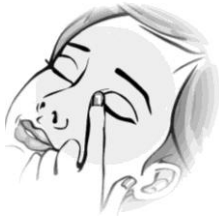
1. Držte fľašu tesne pod uzáverom a otočte uzáverom, aby ste otvorili fľašu. Nedotýkajte sa špičkou fľaše ničoho, aby nedošlo ku kontaminácii roztoku.



2. Zakloňte hlavu dozadu a držte fľašu nad okom.
3. Potiahnite spodné očné viečko smerom nadol a pozrite sa nahor. Jemne stlačte fľašu v jej strednej časti a kvapnite kvapku do oka. Majte na pamäti, že medzi stlačením a kvapnutím môže prejsť niekoľko sekúnd. Nestláčajte veľmi silno.



4. Zavrite oko a zatlačte vnútorný kútik oka prstom asi na dve minúty. Tým sa zabráni, aby sa liek dostal do ďalších častí tela.



5. Ak vám lekár povedal, aby ste používali kvapky do oboch očí, opakujte kroky 2-4 pre ďalšie oko. Niekedy je potrebné liečiť len jedno oko a váš lekár vás poučí, či je to váš prípad a ktoré oko potrebuje liečbu.
6. Po každom použití a pred opätovným použitím je potrebné bez dotyku špičky kvapkadla fľašou jedenkrát potriať smerom nadol, aby sa zo špičky odstránila zvyšková tekutina. Je potrebné tak urobiť, aby sa zabezpečilo podanie ďalších kvapiek.



7. Zotrite všetok zvyšný roztok z kože okolo oka.

8. Po uplynutí 2 mesiacov používania tohto lieku zostane nejaké množstvo COSOPTU Multi Dose Free vo fľaške. Nepokúšajte sa po ukončení liečby dopoužívať zvýšené množstvo lieku vo fľaši. Nepoužívajte očné kvapky dlhšie ako 2 mesiace po prvom otvorení fľaše.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Fínsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0355/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22.októbra 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. apríla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026