

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

COSOPT FREE

20 mg/ml + 5 mg/ml, očné roztokové kvapky v jednodávkovom obale

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 – 0,05 ml) obsahuje v priemere 0,8 mg dorzolamidu a 0,2 mg timololu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky v jednodávkovom obale

Číry, bezfarebný až takmer bezfarebný, mierne viskózný roztok s pH v rozmedzí 5,5 a 5,8 a s osmolalitou 242 – 323 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

COSOPT 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 FREE do (spojkového vaku) postihnutého oka (postihnutých očí) dvakrát denne.

Ak sa používa aj iný lokálny očný liek, medzi aplikáciou COSOPTU FREE a ďalšieho lieku musí byť interval aspoň desať minút.

Tento liek je sterilný roztok, ktorý neobsahuje konzervačnú látku. Roztok z jedného samostatného jednodávkového obalu sa na aplikáciu do postihnutého oka (očí) používa okamžite po otvorení. Keďže po otvorení samostatného jednodávkového obalu nie je možné zachovať sterilitu, akékoľvek nepoužité množstvá sa musia okamžite po aplikácii zlikvidovať.

Pacientov je potrebné poučiť, aby si pred použitím umyli ruky a nedotýkali sa obalom oka alebo okolia oka, pretože to môže spôsobiť poranenie oka (pozri návod na použitie).

Pacientov je potrebné tiež poučiť, že ak sa s očnými roztokmi zaobchádza nesprávne, môžu sa kontaminovať bežnými baktériami, ktoré spôsobujú infekcie oka. Použitie kontaminovaných roztokov môže viesť k závažnému poškodeniu oka a následnej strate zraku.

Pacienti majú byť informovaní o správnej manipulácii s jednodávkovým obalom.

Spôsob podávania

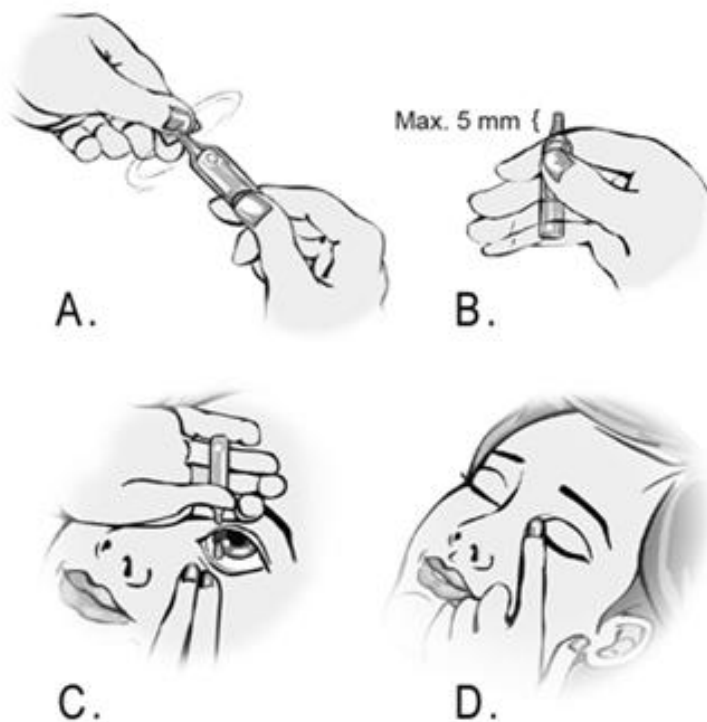
Pri použití nazolakrimálnej oklúzie alebo zatvorení viečok na 2 minúty sa zníži systémová absorpcia. To môže mať za následok zníženie systémových vedľajších účinkov a zvýšenie lokálneho účinku.

Návod na použitie

Jednodávkovým obalom sa nedotýkajte oka alebo okolia oka. Mohlo by to spôsobiť poranenie oka. Tiež by mohlo dôjsť ku kontaminácii baktériami, ktoré by mohli spôsobiť očné infekcie s následným závažným poškodením oka, dokonca stratu zraku. Aby sa zabránilo kontaminácii očných roztokových kvapiek, bezprostredne pre každým použitím sa má otvoriť nový jednodávkový obal; každý obal obsahuje dostatočné množstvo roztoku pre obe oči pre prípad, že by lekár nariadil použiť kvapky do oboch očí.

Otvorte fóliové vrecko, ktoré obsahuje jednotlivé jednodávkové obaly. Na vrecko si zapíšte dátum prvého otvorenia.

Pri každom použití COSOPTU FREE



1. Umyte si ruky.
2. Z vrečka vyberte strip s obalmi.
3. Zo stripu oddel'te jeden jednodávkový obal.
4. Zvyšný strip vložte späť do vrečka a preložte okraj, aby ste uzatvorili vrecko.
5. Ak sa roztok nenachádza v špičke jednodávkového obalu, niekoľkokrát poklepte prstom na ešte neotvorený obal, pričom dávkovaciu špičku držte smerom nadol, aby roztok stiekol do špičky.

6. Obal otvoríte otočením špičky (Obrázok A).
7. Obal držte medzi palcom a ukazovákom. Dôležité je, že špička obalu nesmie presahovať viac ako 5 mm nad okraj ukazováka (Obrázok B).
8. Zakloňte hlavu dozadu alebo si ľahnite. Položte si ruku na čelo. Váš ukazovák má byť v jednej línii s obočím alebo má spočívať na koreni nosa. Pozrite sa nahor. Druhou rukou si potiahnite dolné viečko smerom nadol. **Nedotýkajte sa oka alebo okolia oka jednodávkovým obalom.** Jemným stlačením obalu kvapnite jednu kvapku do priestoru medzi viečkom a okom (Obrázok C). Počas kvapkania kvapiek nežmurkajte. Každý jednodávkový obal obsahuje dostatočné množstvo kvapiek pre obe oči.
9. Zavrite oko a zatlačte vnútorný kútik oka prstom asi na dve minúty. Tým sa zabráni, aby sa liek dostal do ďalších častí tela (Obrázok D).
10. Zotrite všetkok zvyšný roztok z kože okolo oka.

Ak vám lekár povedal, aby ste používali kvapky do oboch očí, opakujte vyššie uvedené kroky pre druhé oko.

Aby sa zabránilo kontaminácii roztoku bez obsahu konzervačných látok, po kvapnutí kvapky do oka (očí) vyhodte použitý jednodávkový obal, aj keď ešte obsahuje zvyšok roztoku.

Zostávajúce jednodávkové obaly uchovávajúte vo fóliovom vrecku; zostávajúce jednodávkové obaly sa musia použiť do 15 dní po otvorení vrečka. Ak po 15 dňoch po otvorení vrečka zostanú nejaké jednodávkové obaly, musia byť bezpečne zlikvidované a musí sa otvoriť nové vrecko. Je dôležité pokračovať v používaní očných roztokových kvapiek podľa pokynov vášho lekára.

Ak si nie ste istý, ako si máte liek podať, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Pediatrická populácia

Účinnosť u pediatrických pacientov nebola stanovená.

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

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

4.3 Kontraindikácie

COSOPT FREE je kontraindikovaný u pacientov s:

- reaktívnym ochorením dýchacích ciest vrátane bronchiálnej astmy alebo bronchiálnej astmy v anamnéze, alebo so závažným chronickým obštrukčným ochorením pľúc,
- sínusovou bradykardiou, syndrómom chorého sínusového uzla, sinoatriálnou blokádou, atrioventrikulárnou blokádou druhého alebo tretieho stupňa, ktorá nie je kontrolovaná kardiostimulátorom, manifestným srdcovým zlyhávaním, kardiogénnym šokom,
- závažným renálnym poškodením (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo hyperchloremickou acidózou,
- precitlivosťou na jednu 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. ischemické srdcové ochorenie, Prinzmetalova angína a zlyhávanie srdca) a hypotenziou sa má liečba betablokátormi vážne posúdiť a má sa zvážiť liečba inými liečivami. U pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami sa majú sledovať znaky zhoršenia týchto ochorení a nežiaducich reakcií.

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

Poruchy ciev:

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

Poruchy dýchacej sústavy:

U pacientov s astmou sa po podaní niektorých betablokátorov na očné použitie hlásili reakcie dýchacej sústavy vrátane úmrtia na bronchospazmus.

COSOPT 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.

Poškodenie funkcie pečene

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

Imunológia a precitlivosť

Tak ako iné lokálne podávané očné lieky, aj tento liek 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 pri systémovom podávaní, vrátane závažných reakcií ako je Stevenson-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. Ak sa vyskytnú známky závažných reakcií alebo precitlivosti, prerušte používanie tohto lieku.

Pri tomto lieku sa pozorovali lokálne očné nežiaduce účinky podobné tým, ktoré sa pozorovali pri očných kvapkách s dorzolamidium-chloridom. Ak sa takéto reakcie objavia, je potrebné zvážiť vysadenie COSOPTU FREE.

Pacienti s atopiou alebo závažnou anafylaktickou reakciou na rôzne alergény v anamnéze môžu byť počas užívania betablokátorov reaktívnejší na opakovanú expozíciu takýmto alergénom a nemusia odpovedať na zvyčajné dávky adrenalínu používané na liečbu anafylaktických reakcií.

Súbežné podávanie iných liečiv

Ak sa timolol podáva pacientom, ktorí už užívajú 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 betaadrenergých blokátorov (pozri časť 4.5).

Používanie dorzolamidu s perorálnymi inhibítormi karboanhydrázy sa neodporúča.

Vysadenie liečby

Ak je potrebné prerušenie podávania očnému timololu u pacientov s ischemickou chorobou srdca, liečba sa má vysadiť postupne, tak ako pri systémových betablokátormi.

Ďalšie účinky betablokády

Hypoglykémia/diabetes:

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

Betablokátory môžu tiež maskovať prejavy hypertyreózy. Náhle vysadenie liečby betablokátormi môže urýchliť zhoršenie príznakov.

Ochorenia rohovky

Betablokátory na očné použitie môžu vyvolať suchosť očí. Pacienti s ochoreniami rohovky sa majú liečiť s opatnosťou.

Anestézia pri chirurgickom zákroku

Očné lieky s obsahom betablokátorov môžu blokovat' systémové účinky betaagonistov, napr. adrenalinu. Ak pacient dostáva timolol, anesteziológ má byť o tom informovaný.

Liečba betablokátormi môže zhoršiť príznaky myasténie gravis.

Ďalšie účinky inhibície karboanhydrázy

Liečba perorálnymi inhibítormi karboanhydrázy je spojená s urolitiázou ako následkom poruchy acidobázy, hlavne u pacientov s obličkovými kameňmi v anamnéze. Hoci sa pri COSOPT (lieková forma s obsahom konzervačnej látky) nepozorovali žiadne poruchy acidobázy, zriedkavo bola hlásená urolitiáza. Pretože COSOPT FREE obsahuje lokálny inhibítor karboanhydrázy, ktorý sa absorbuje systémovo, pacienti s obličkovými kameňmi v anamnéze 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 zákroky. 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. U pacientov s nízkym počtom endoteliálnych buniek existuje zvýšená možnosť vzniku edému rohovky. Pri predpisovaní COSOPTU FREE týmto skupinám pacientov sa má postupovať s opatnosťou.

Pri podávaní liečby potláčajúcej sekréciu komorového moku (napr. timolol, acetazolamid) sa po filtračných výkonoch vyskytlo odchlípenie chorioidey.

Tak ako pri ostatných antiglaukomatóznych liekoch, po dlhodobej liečbe boli u niektorých pacientov hlásené vymiznutia odpovede na lokálny timolólium-hydrogenmaleát. V klinických štúdiách,

v ktorých sa sledovalo 164 pacientov počas najmenej troch rokov, sa však po počiatkovej stabilizácii nepozoroval žiadny signifikantný rozdiel v priemernom vnútroočnom tlaku.

Používanie kontaktných šošoviek

Tento liek sa u pacientov, ktorí používajú kontaktné šošovky, nesledoval.

Pediatrická populácia

Pozri časť 5.1.

4.5 Liekové a iné interakcie

Špecifické štúdie liekových interakcií s COSOPTOM FREE sa neuskutočnili.

V klinickej štúdií 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 očnému 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 (MAO).

Počas kombinovanej liečby inhibítormi CYP2D6 (napr. chinidín, fluoxetín, paroxetín) a timololom bola hlásená zosilnená systémová betablokáda (napr. znížená frekvencia srdca, depresia).

Hoci samotný COSOPT (lieková forma s obsahom konzervačnej látky) má malý alebo nemá žiaden účinok na veľkosť zrenice, zriedkavo bola hlásená mydriáza pri súběžnom používaní očnému roztoku betablokátorov a adrenalínu.

Betablokátorov môžu zvýšiť hypoglykemický účinok antidiabetík.

Perorálne betaadrenergne blokátory môžu exacerbovať hypertenziu, ktorá môže vzniknúť po vysadení klonidínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

COSOPT FREE sa nesmie používať počas gravidity.

Dorzolamid

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

Timolol

Neexistujú dostatočné údaje pre používanie 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 nepreukázali malformačné účinky, ale preukázali riziko spomalenia intrauterinného rastu, ak sa betablokátorov podávali perorálne. Navyše, ak sa betablokátorov podávali do pôrodu, pozorovali sa znaky 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 materského mlieka u ľudí. U dojčiacich potkanov, ktoré dostávali dorzolamid, sa pozoroval znížený prírastok telesnej hmotnosti plodu.

Betablokátory 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 dojčaťa. Zníženie systémovej absorpcie, pozri časť 4.2. Ak je potrebná liečba COSOPTOM 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 napr. rozmazané videnie, môžu ovplyvňovať schopnosť niektorých pacientov viesť motorové vozidlá a/alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V klinickej štúdií s COSOPTOM FREE boli pozorované nežiaduce reakcie rovnaké s nežiaducimi reakciami predtým hlásenými pri COSOPTU (lieková forma s obsahom konzervačnej látky), dorzolamidium-chloride a/alebo timolólíum-hydrogenmaleáte.

V rámci klinických štúdií sa COSOPT (lieková forma s obsahom konzervačnej látky) podával 1 035 pacientom. Približne 2,4 % všetkých pacientov prerušilo liečbu COSOPTOM (lieková forma s obsahom konzervačnej látky) pre lokálne očné nežiaduce reakcie. Približne 1,2 % všetkých pacientov prerušilo liečbu v dôsledku lokálnych nežiaducich reakcií svedčiacich o alergii alebo precitlivenosti (ako napr. zápal viečka alebo konjunktivitída).

V komparatívnej štúdií opakovanej dvojito maskovanej dávky sa preukázalo, že bezpečnostný profil COSOPTU FREE je podobný COSOPTU (lieková forma 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
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 ischémia	

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Zloženie lieku	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme**
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 timolólíum-hydrogenmaleát</u>		prejavy a príznaky očného podráždenia vrátane blefaritídy*, keratitída*, zníženie citlivosti rohovky a suchosť očí*	poruchy videnia vrátane refraktérnych zmien (v niektorých prípadoch v dôsledku vysadenia miotickej liečby)*	ptóza, diplopia, odchlípenie chorioidey po filtračných výkonoch* (pozri 4.4 Osobitné opatrenia o upozornenia pri používaní)	svrbenie, slzenie, začervenanie, rozmazané videnie, erózia rohovky
Poruchy ucha a labyrintu	<u>očné roztokové kvapky obsahujúce timolólíum-hydrogenmaleát</u>				tinitus*	

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Zloženie lieku	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<u>očné roztokové kvapky obsahujúce timolólium-hydrogenmaleát</u>			bradykardia*	bolesť hrudníka*, palpitácie*, edém*, arytmia*, kongestívne srdcové zlyhávanie*, zastavenie srdca*, srdcový blok	atrioventrikulárna blokáda, zlyhávanie 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 (predovšetkým u pacientov s bronchospastickým ochorením v anamnéze)*, 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*		dráždenie 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		malátnosť/ únava*			
	očné roztokové kvapky obsahujúce timolólíum-hydrogenmaleát			malátnosť /únava*		

* Tieto nežiaduce účinky boli tiež pozorované pri COSOPTE (lieková forma 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

O predávkovaní COSOPTOM (lieková forma s obsahom konzervačnej látky) alebo COSOPTOM FREE po jeho náhodnom alebo úmyselnom užití u ľudí nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Príznaky

Existujú správy o neúmyselnom predávkovaní očným roztokom timolólíum-hydrogenmaleátu, ktoré viedlo k podobným systémovým účinkom ako po podaní systémových betaadrenergických blokátorov: závrat, bolesť hlavy, dýchavičnosť, bradykardia, bronchospazmus a zastavenie srdca. Najčastejšie znaky a príznaky, ktoré možno očakávať po predávkovaní dorzolamidom, sú elektrolytová nerovnováha, vývoj acidotického stavu a prípadne účinky na centrálny nervový systém.

O predávkovaní dorzolamídium-chloridom po jeho náhodnom alebo úmyselnom užití u ľudí sú dostupné len obmedzené údaje. Po perorálnom užití bola hlásená somnolencia. Po lokálnej aplikácii boli hlásené nauzea, závrat, bolesť hlavy, únava, poruchy snov 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: Antiglaukomatiká a miotiká, betablokátory, timolol, kombinácie, ATC kód: S01ED51

Mechanizmus účinku

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

Dorzolamídium-chlorid je účinný 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. Timolólium-hydrogenmaleát je neselektívny blokátor betaadrenergických receptorov. Presný mechanizmus účinku timolólium-hydrogenmaleátu v znižovaní vnútroočného tlaku nie je doteraz jasne stanovený, hoci fluorescenčná štúdia 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 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 bežných nežiaducich účinkov miotík, ako je šeroslepota, 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 (lieková forma s obsahom konzervačnej látky) podávaného dvakrát denne (ráno a večer) s účinkom 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 (lieková forma 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 (lieková forma 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 bodoch bolo preukázané, že zníženie vnútroočného tlaku pri podávaní COSOPTU (lieková forma s obsahom konzervačnej látky) dvakrát denne trvá počas celého dňa a tento účinok sa udržiava počas dlhodobého podávania.

V dvojito zaslepenej štúdií 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 (lieková forma s obsahom konzervačnej látky).

Pediatrická populácia

Uskutočnila sa 3-mesačná kontrolovaná štúdia s primárnym cieľom dokumentovať bezpečnosť 2 % očných kvapiek dorzolamídium-chloridu u detí mladších ako 6 rokov. V nezaslepenej fáze tejto štúdie dostávalo COSOPT (lieková forma s obsahom konzervačnej látky) 30 pacientov mladších ako 6 rokov a vo veku 2 rokov alebo starších, ktorých vnútroočný tlak nebol dostatočne kontrolovaný monoterapiou dorzolamidom alebo timololom. Účinnosť sa u týchto pacientov nehodnotila. V tejto malej skupine pacientov bolo podávanie COSOPTU (lieková forma 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 systémového obehu. Aby sa určil potenciál inhibície systémovej 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 vylučuje predovšetkým 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.

Timolólíum-hydrogenmaleát

V štúdiu plazmatickej koncentrácie liečiva u 6 osôb bola stanovená systémová expozícia timololu po lokálnom podaní 0,5 % očných kvapiek timolólíum-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 stanovený.

Dorzolamid

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

Timolol

Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénny účinok.

Navyše, u zvierat, ktorým sa podávali lokálne očné kvapky dorzolamídiu-chloridu a timolólíum-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 (E421)

citrónan sodný (E331)
hydroxid sodný (E524) na úpravu pH
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

COSOPT FREE sa nemá používať dlhšie ako 15 dní po prvom otvorení vrecka. Po uplynutí tohto času zlikvidujte všetky nepoužité jednodávkové obaly.

Otvorený jednodávkový obal zlikvidujte ihneď po prvom použití.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajte v pôvodnom fóliovom vrecku na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

COSOPT FREE je dostupný v 0,2 ml jednodávkových obaloch z polyetylénu s nízkou hustotou vo fóliovom vrecku, ktoré obsahuje 15 alebo 10 jednodávkových obalov.

Veľkosti balenia:

30 x 0,2 ml (2 vrecká s 15 jednodávkovými obalmi alebo 3 vrecká s 10 jednodávkovými obalmi)

60 x 0,2 ml (4 vrecká s 15 jednodávkovými obalmi alebo 6 vreciek s 10 jednodávkovými obalmi)

120 x 0,2 ml (8 vreciek s 15 jednodávkovými obalmi alebo 12 vreciek s 10 jednodávkovými obalmi)

Poznámka: Dostupné sú rôzne tvary jednodávkových obalov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Otvorený obal so zvyšným roztokom zlikvidujte ihneď po použití.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Fínsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0218/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. marec 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. jún 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026