

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**COSOPT®**

oční kapky, roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivé látky: dorzolamidi hydrochloridum, timololi hydrogenomaleas

Jeden ml přípravku obsahuje dorzolamidum 20,0 mg (22,26 mg dorzolamidi hydrochloridum) a timololum 5,0 mg (6,83 mg timololi hydrogenomaleas).

Pomocné látky: roztok benzalkonium-chloridu 0,075mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok.

COSOPT je čirý, bezbarvý až téměř bezbarvý, mírně viskózní roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

COSOPT je indikován k léčbě zvýšeného nitroočního tlaku u pacientů trpících glaukomem s otevřeným úhlem nebo pseudoexfoliativním glaukomem, kdy lokální monoterapie beta-blokátorem není účinná.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Užívá se jedna kapka přípravku COSOPT dvakrát denně do postiženého oka.

Používá-li se i další lokálně podávaný oční přípravek, je nutné podávat COSOPT a druhý lék s nejméně desetiminutovým odstupem.

Pacienty je třeba poučit, že konec kapacího uzávěru lahvičky se nesmí při aplikaci dotknout oka ani okolních tkání.

Je také třeba pacienta varovat, že nesprávné zacházení s očním roztokem může způsobit kontaminaci běžnými bakteriemi, o kterých je ale známo, že mohou být příčinou očních infekcí. Vážné oční poškození a následná ztráta zraku mohou být následkem použití kontaminovaného roztoku.

Pacienty je nutno poučit o správné manipulaci s lahvičkami OCUMETER PLUS.

Návod k použití

1. Před prvním použitím očních kapek zkontrolujte, zda je bezpečnostní proužek na přední straně lahvičky neporušený. I u neotevřené lahvičky je mezi lahvičkou a krytem mezera.
2. Odtrhněte zatavený bezpečnostní proužek.
3. Otevřete lahvičku otáčením krytu ve směru šipek na špičce víčka. Nestrhávejte kryt přímým pohybem lahvičky.
4. Zakloňte hlavu a mírně stáhněte dolů dolní víčko tak, aby mezi víčkem a okem vznikla kapsa.
5. Obráťte lahvičku dnem vzhůru a palcem nebo ukazovákem jemně stiskněte lahvičku na ploše k tomu určené („Finger Push Area“) tak dlouho, až do oka kápnete podle pokynu lékaře jednu kapku. **DBEJTE NA TO, ABYSTE SE KONCEM KAPÁTKA NEDOTKLI OKA ANI OČNÍHO VÍČKA.**
6. Jestliže je dávkování po prvním otevření těžké, nahraďte víčko na lahvičce a utáhněte (nepřetáhněte), a potom sejměte otočením víčka v opačném směru, jak je znázorněno šipkami na vrchu víčka.
7. Opakujte kroky 4 a 5 u druhého oka, pokud Vám tak nařídil lékař.
8. Lahvičku uzavírejte otáčením jejího víčka tak dlouho, až se pevně dotýká lahvičky. Víčko neutahujte těsně.
9. Zakončení aplikátoru je zkonstruováno tak, aby kapka měla předem stanovenou velikost, proto otvor v něm **NEZVĚTŠUJTE**.
10. Po vypotřebování všech dávek zůstane v lahvičce ještě malá část obsahu. Tímto se neznepokojte, protože malé množství očních kapek bylo přidáno navíc a Vy dostanete přesnou dávku očních kapek přípravku COSOPT, které Vám lékař předepsal. Nesnažte se z lahvičky přebytek očních kapek získat.

#### Použití u dětí

Účinnost u dětských pacientů nebyla hodnocena.

Bezpečnost u dětských pacientů ve věku do 2 let nebyla hodnocena. (Informace ohledně bezpečnosti u dětských pacientů ve věku  $\geq 2$  a  $< 6$  let viz bod 5.1. Farmakodynamické vlastnosti)

#### **4.3 Kontraindikace**

COSOPT je kontraindikován u pacientů trpících:

- reaktivním onemocněním dýchacích cest včetně asthma bronchiale (v přítomnosti nebo v minulosti) nebo závažnou chronickou obstrukční bronchopulmonální chorobou
- sinusovou bradykardií, 2. nebo 3. stupněm atrioventrikulární blokády, dekompenzovanou srdeční nedostatečností, kardiogenním šokem
- těžkou poruchou renální funkce ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) nebo hyperchloremickou acidózou
- přecitlivělostí na jednu nebo obě složky nebo na kteroukoli pomocnou látku

Výše uvedený výčet vychází z kontraindikací pro jednotlivé složky a neplatí souhrnně pro celou kombinaci.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Reakce kardiovaskulární a respirační

Jako jiné lokálně podávané oční přípravky se také tento přípravek může vstřebávat celkově. Timolol je beta-blokátor. Proto mohou po jeho vstřebání po lokální aplikaci nastat takové nežádoucí účinky, ke

kterým dochází po celkovém podání beta-blokátorů, včetně zhoršení Prinzmetalovy angíny, zhoršení těžkých poruch periferního a centrálního oběhu a hypotenze.

Vzhledem k přítomnosti timololu je před zahájením terapie přípravkem COSOPT nutné kompenzovat srdeční nedostatečnost. U pacientů, kteří měli závažnou srdeční chorobu v minulosti, je třeba sledovat známky případného srdečního selhávání a srdeční frekvenci.

Po podání timololu byly u pacientů s astmatem hlášeny respirační a kardiální nežádoucí účinky (včetně smrti způsobené bronchospasmem) a vzácně smrt způsobená srdečním selháním.

#### Jaterní poškození

COSOPT nebyl studován u nemocných s jaterním poškozením, a měl by proto být u těchto nemocných užíván opatrně.

#### Imunita a přecitlivělost

Jako jiné lokálně podávané oční přípravky se může vstřebávat celkově. Dorzolamid je sulfonamid. Proto může lokální podání vyvolávat stejné nežádoucí účinky jako sulfonamidy podané vnitřně. Pokud se objeví příznaky závažné alergické reakce, přerušte léčbu tímto přípravkem.

Nežádoucí lokální oční účinky, podobné jako u očních kapek s dorzolamid-hydrochloridem, byly hlášeny po podání přípravku COSOPT. Jsou-li zjištěny takové reakce, je třeba zvážit přerušování léčby COSOPTem.

V případě užívání beta-blokátoru mohou být pacienti s atopií nebo závažnou anafylaktickou reakcí v anamnéze více citliví k opakovaným náhodným, diagnostickým nebo terapeutickým expozicím takovými alergeny. Tito pacienti mohou nedostatečně reagovat na obvyklou dávku adrenalinu, který se podává ke zvládnutí anafylaktické reakce.

#### Souběžná terapie

Nedoporučuje se současně podávat následující léky:

- dorzolamid a perorální inhibitory karboanhydrázy
- lokální beta-adrenergní blokátory

#### Vysazení terapie

Jako v případě systémových beta-blokátorů je nutno, pokud je zapotřebí u pacientů s ischemickou chorobou srdeční vysadit timolol v oftalmologické indikaci, tuto léčbu vysazovat postupně.

#### Další účinky blokády beta-receptorů

U nemocných s diabetes mellitus nebo s hypoglykemií může léčba beta-blokátory maskovat některé příznaky hypoglykémie.

Léčba beta-blokátory může maskovat některé příznaky hypertyroidismu. Náhlé vysazení terapie beta-blokátory může vyvolat zhoršení příznaků.

Terapie beta-blokátory může zhoršit příznaky myasthenia gravis.

#### Další účinky inhibice karboanhydrázy

Terapie perorálními inhibitory karboanhydrázy vedla v důsledku poruch acidobazické rovnováhy ke vzniku urolitiázy, zvláště u pacientů s tvorbou ledvinových kamenů v anamnéze. I když nebyly při používání očních kapek COSOPT pozorovány žádné poruchy acidobazické rovnováhy, občas byla urolitiáza popsána. Protože COSOPT obsahuje lokální inhibitor karboanhydrázy, který se vstřebává systémově, může u pacientů s tvorbou ledvinových kamenů v anamnéze používajících přípravek COSOPT existovat zvýšené riziko urolitiázy.

#### Ostatní

Léčení pacientů s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem vyžaduje spolu s látkami snižujícími nitrooční tlak ještě další terapeutické intervence. U těchto pacientů nebyl COSOPT zkoušen.

U pacientů s již přítomnými chronickými vadami rohovky a/nebo s nitroočními operacemi v anamnéze byly při používání dorzolamidu popsány otoky rohovky a ireverzibilní dekompenzace rohovky. U těchto pacientů je nutno používat lokální dorzolamid opatrně.

Po podání látek, které zamezují tvorbě komorové vody, bylo zaznamenáno odloučení cévnatky spolu s oční hypotonií.

Stejně jako při aplikaci jiných antiglaukomatik byla u některých pacientů při dlouhodobější terapii popsána snížená odpověď na timolol-maleinát v oftalmologické indikaci. V klinických studiích, v nichž bylo sledováno 164 pacientů po dobu minimálně tří let, nebyl po počáteční stabilizaci pozorován významný rozdíl v průměrném nitroočním tlaku.

#### Používání kontaktních čoček

Přípravek COSOPT obsahuje jako konzervační látku benzalkonium-chlorid, který může způsobit podráždění oka. Kontaktní čočky je třeba před aplikací kapek přípravku COSOPT vyjmout a znovu se smí nasadit až po 15 minutách po použití přípravku. O benzalkonium-chloridu je známo, že zabarvuje měkké kontaktní čočky.

#### Použití u dětí

Viz bod 5.1. Farmakodynamické vlastnosti.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie zaměřené na specifické lékové interakce nebyly s přípravkem COSOPT provedeny.

V klinických studiích byl přípravek COSOPT užíván společně s následujícími systémově podanými přípravky, aniž byly zjištěny nežádoucí účinky: ACE-inhibitory, blokátory kalciových kanálů, diuretika, nesteroidními protizánětlivými léky včetně kyseliny acetylsalicylové a hormony (např. estrogenem, insulinem, thyroxinem).

Přesto však je určité riziko aditivního účinku a rozvoje hypotenze nebo výrazné bradykardie, pokud se roztok timolol-maleinátu podává současně s perorálně podanými blokátory kalciových kanálů, látkami, které vedou k depleci katecholaminů (nepřímá sympatolytika) nebo s beta-blokátory, antiarytmiky (včetně amiodaronu), digitalisovými glykosidy, parasympatomimetiky, narkotiky a inhibitory monoaminoxidázy (MAO).

V průběhu kombinované léčby CYP2D6 inhibitory (např. chinidinem, SSRI) a timololem byly hlášeny nežádoucí účinky způsobené pravděpodobně blokadou beta-adrenergických receptorů (např. snížení srdeční frekvence, deprese).

Další komponenta přípravku COSOPT – dorzolamid – je inhibitor karboanhydrázy, a přestože je podán lokálně, vstřebává se do celého organismu. V klinických studiích nevyvolával roztok dorzolamid-hydrochloridu poruchy acidobazické rovnováhy. Přesto však byly tyto poruchy hlášeny po perorálním podání inhibitorů karboanhydrázy a v některých případech měly za následek lékové interakce (např. zvýšení toxického účinku vysokých dávek salicylátů). Proto je třeba u pacientů, kteří užívají přípravek COSOPT, uvažovat o možných lékových interakcích.

I když má COSOPT malý nebo nulový účinek na velikost zornice, byla při současném použití oftalmika timolol-maleinátu a adrenalinu občas popsána mydriáza.

Beta-blokátory mohou zvýšit hypoglykemický účinek antidiabetik.

Perorálně podávané  $\beta$ -adrenergní blokátory mohou vyvolat rebound hypertenzi, která může následovat po vysazení klonidinu.

#### 4.6 Těhotenství a kojení

##### Těhotenství

U těhotných žen nebyly provedeny žádné studie. U králíků, jimž byly aplikovány maternotoxické dávky dorzolamidu související s metabolickou acidózou, byly pozorovány malformace těl obratlů. Během těhotenství se nesmí přípravek COSOPT používat.

##### Kojení

Není známo, zda se dorzolamid vylučuje do mateřského mléka. U kojících krys, jimž byl podán dorzolamid, bylo pozorováno zpomalené přibývání tělesné hmotnosti mláďat. Timolol se v mateřském mléce objevuje. Během kojení se nesmí přípravek COSOPT používat.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nežádoucí účinky jako rozostřené vidění mohou ovlivnit schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky specifické pro přípravek COSOPT. Nežádoucí účinky byly omezeny na ty, které byly již předtím hlášeny po podání dorzolamidu nebo timololu. Obecně lze říci, že nežádoucí účinky byly mírné a nebyl důvod kvůli nim přerušovat léčbu.

V průběhu klinických studií bylo léčeno přípravkem COSOPT 1 035 pacientů. Přibližně 2,4 % z nich přerušilo terapii, protože se u nich vyskytly místní oční nežádoucí účinky. Přibližně 1,2 % ze všech pacientů přerušilo léčbu pro lokální nežádoucí účinky naznačující alergii nebo hypersenzitivitu (jako zánět víčka nebo spojivky).

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny pro přípravek COSOPT nebo jednu z jeho složek během klinických studií nebo po uvedení léku na trh:

[*Velmi časté: ( $\geq 1/10$ ), Časté: ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Méně časté: ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) a Vzácné: ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )*]

##### ***Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně:***

###### Oční roztok timolol-maleinátu:

*Vzácné:* systémový lupus erythematoses

##### ***Poruchy nervového systému a psychiatrické poruchy:***

###### Oční roztok dorzolamid-hydrochloridu:

*Časté:* bolest hlavy\*

*Vzácné:* závratě\*, parestézie\*

###### Oční roztok timolol-maleinátu:

*Časté:* bolest hlavy\*

*Méně časté:* závratě\*, deprese\*

*Vzácné:* nespavost\*, noční můry\*, ztráta paměti, parestézie\*, zvýšený výskyt známek a příznaků myasthenia gravis, snížené libido\*, cévní mozkové příhody\*

##### ***Oční poruchy:***

### COSOPT:

*Velmi časté:* pálení a píchání

*Časté:* nastříknutí spojivky, rozostřené vidění, eroze rohovky, svědění oka, slzení

### Oční roztok dorzolamid-hydrochloridu:

*Časté:* zánět očního víčka\*, podráždění očního víčka\*

*Méně časté:* iridocyklitida\*

*Vzácné:* podráždění včetně zarudnutí\*, bolest\*, tvorba strupů na očním víčku\*, přechodná myopie (která po vysazení léčby vymizela), otoky rohovky\*, oční hypotonie\*, odchlípnutí cévnatky (po filtrační operaci)\*

### Oční roztok timolol-maleinátu:

*Časté:* známky a příznaky podráždění oka včetně blefaritidy\*, keratitidy\*, snížené citlivosti rohovky a suchých očí\*

*Méně časté:* poruchy zraku včetně refraktivních změn (v některých případech v důsledku vysazení miotické léčby)\*

*Vzácné:* ptóza, odchlípnutí cévnatky (po filtrační operaci)\*

### ***Ušní poruchy a poruchy labyrintu:***

#### Oční roztok timolol-maleinátu:

*Vzácné:* tinitus\*

### ***Srdeční a cévní poruchy:***

#### Oční roztok timolol-maleinátu:

*Méně časté:* bradykardie\*, synkopy\*

*Vzácné:* hypotenze\*, bolest na hrudi\*, palpitace\*, otoky\*, arytmie\*, městnavé srdeční selhání\*, srdeční blokáda\*, srdeční zástava\*, mozková ischemie, klaudikace, Raynaudův fenomén\*, studené ruce a nohy\*

### ***Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:***

#### COSOPT:

*Časté:* sinusitida

*Vzácné:* dýchavičnost, respirační selhání, rinitida

#### Oční roztok dorzolamid-hydrochloridu:

*Vzácné:* epistaxe\*

#### Oční roztok timolol-maleinátu:

*Méně časté:* dyspnoe\*

*Vzácné:* bronchospasmus (převážně u pacientů s již přítomným bronchospastickým onemocněním)\*, kašel\*

### ***Gastrointestinální poruchy:***

#### COSOPT:

*Velmi časté:* porucha chuťového vnímání

#### Oční roztok dorzolamid-hydrochloridu:

*Časté:* nevolnost\*

*Vzácné:* podráždění hrdla, sucho v ústech\*

#### Oční roztok timolol-maleinátu:

*Méně časté:* nevolnost\*, dyspepsie\*

*Vzácné:* průjem, sucho v ústech\*

### ***Poruchy kůže a podkoží:***

#### COSOPT:

*Vzácné:* kontaktní dermatitida

#### Oční roztok dorzolamid-hydrochloridu:

*Vzácné:* vyrážka\*

#### Oční roztok timolol-maleinátu:

*Vzácné:* alopecie\*, psoriáziformní vyrážka nebo exacerbace psoriázy\*

#### **Poruchy ledvin:**

##### COSOPT:

*Méně časté:* urolitiáza

#### **Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů:**

##### Oční roztok timolol-maleinátu:

*Vzácné:* Peyronieho choroba\*

#### **Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:**

##### COSOPT:

*Vzácné:* známky a příznaky systémových alergických reakcí včetně angioedému, urtikárie, pruritu, vyrážky, anafylaxe, vzácně bronchospasmus

#### Oční roztok dorzolamid-hydrochloridu:

*Časté:* astenie/únava\*

#### Oční roztok timolol-maleinátu:

*Méně časté:* astenie/únava\*

\*Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány i po uvedení COSOPTu na trh.

#### Ovlivnění laboratorních výsledků

Užívání přípravku COSOPT v klinických studiích nezpůsobilo klinicky významné poruchy elektrolytové rovnováhy.

## **4.9 Předávkování**

O předávkování způsobeném úmyslným nebo náhodným požitím léku u lidí nejsou známy žádné údaje.

Byly hlášeny případy neúmyslného předávkování očním roztokem obsahujícím timolol hydrogenomaleas, které měly za následek celkové účinky podobné těm, které byly pozorovány po celkově podaných beta-blokátorech, jako jsou závrať, bolest hlavy, omezené dýchání, bradykardie, bronchospasmy a zástava srdeční. Nejčastějšími příznaky, které lze očekávat po předávkování dorzolamidem jsou poruchy elektrolytové rovnováhy, rozvoj acidózy a možné účinky na centrální nervový systém.

K dispozici je pouze omezené množství informací ohledně předávkování u člověka náhodným nebo záměrným požitím dorzolamid-hydrochloridu. Při perorálním požití byla popsána ospalost. Při lokální aplikaci byly popsány následující stavy: nevolnost, závrať, bolest hlavy, únava, divoké sny a dysfagie.

Léčení předávkování přípravkem musí být symptomatické a podpůrné. Je třeba monitorovat hladinu sérových elektrolytů (zvláště draslíku) a pH krve. Zkoušky prokázaly, že přípravek není dobře dialyzovatelný.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti;

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika – beta-blokátory – timolol, kombinace  
ATC kód: S01ED51

#### Mechanismus účinku

Přípravek COSOPT obsahuje dvě léčivé látky: dorzolamid-hydrochlorid a timolol-maleinát. Obě látky snižují zvýšený nitrooční tlak snížením sekrece komorového moku, ale každá jiným mechanismem účinku.

Dorzolamid-hydrochlorid je účinný inhibitor enzymu karboanhydrázy II. Inhibice tohoto enzymu v corpus ciliare snižuje sekreci komorového moku pravděpodobně zpomalením tvorby bikarbonátových iontů s následnou redukcí transportu sodíku a vody. Timolol-maleinát je neselektivní blokátor beta-adrenergických receptorů. Přesný mechanismus účinku timolol-maleinátu při snižování nitroočního tlaku zatím nebyl jednoznačně stanoven, i když studie s fluoresceinem a tonografické studie ukazují, že převládající účinek může souviset se sníženou tvorbou komorové vody. V některých studiích však byl pozorován i mírně zlepšený odtok komorové vody. Kombinací účinku obou látek dojde k aditivnímu účinku na snížení nitroočního tlaku v porovnání s účinky obou látek podaných samostatně.

Po lokálním podání redukuje přípravek COSOPT zvýšený nitrooční tlak způsobený glaukomem nebo jinou příčinou. Zvýšený nitrooční tlak znamená velké riziko poškození optického nervu a ztráty zraku při glaukomu. Přípravek COSOPT snižuje nitrooční tlak bez obvyklých nežádoucích účinků, které se vyskytují při léčbě miotiky, jako jsou slepota, poruchy akomodace a zúžení zornice.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Klinické účinky*

Byly provedeny klinické zkoušky s dobou trvání až do 15 měsíců, které srovnávaly účinek přípravku COSOPT podaného dvakrát denně (ráno a před spaním) se samostatně a společně podávaným 0,5% roztokem timololu a 2,0% roztokem dorzolamidu u pacientů s glaukomem nebo nitrooční hypertenzí, pro které byla terapie oběma komponentami vhodná. Zahrnovala jak pacienty neléčené, tak neadekvátně léčené pouze timololem. Většina pacientů byla před zařazením do studie léčena lokální monoterapií beta-blokátory. V analýze kombinovaných studií byl účinek přípravku COSOPT podaného dvakrát denně na snížení zvýšeného nitroočního tlaku větší než u monoterapie 2% dorzolamidem třikrát denně nebo 0,5% timololem dvakrát denně. Účinek přípravku COSOPT na snížení nitroočního tlaku při používání dvakrát denně byl srovnatelný s terapií společně podávaných komponent (dorzolamidu a timololu) dvakrát denně. Snížení nitroočního tlaku bylo po podání léčivého přípravku COSOPT pozorováno v průběhu celého dne a přetrvávalo v průběhu dlouhodobé terapie.

##### *Pediatrickí pacienti*

Na 184 pediatrických pacientech (122 bylo léčeno dorzolamidem) ve věku od 1 týdne do méně než 6 let s glaukomem nebo zvýšeným nitroočním tlakem (výchozí hodnoty IOP  $\geq 22$  mmHg) byla provedena 3-měsíční, dvojitě maskovaná, aktivním komparátorem kontrolovaná multicentrická studie k vyhodnocení bezpečnosti přípravku TRUSOPT (forma s konzervační látkou) při topickém podávání třikrát denně. Přibližně polovina pacientů v obou léčených skupinách měla diagnózu kongenitálního glaukomu; ostatními společnými etiologiemi byly Sturge-Weberův syndrom, iridokorneální mezenchymální dysgeneze, afakičtí pacienti. Distribuce podle věku a způsobu léčby v monoterapeutické fázi byla následující:

	Dorzolamid 2%	Timolol
Věková kohorta < 2 roky	N = 56 Věkové rozmezí: 1 až 23 měsíců	Timolol GS 0,25% N = 27 Věkové rozmezí: 0,25 až 22 měsíců
Věková kohorta ≥ 2– < 6 let	N = 66 Věkové rozmezí: 2 až 6 let	Timolol 0,50% N = 35 Věkové rozmezí: 2 až 6 let

V obou věkových kohortách bylo přibližně 70 pacientů léčeno po dobu alespoň 61 dní a přibližně 50 pacientů bylo léčeno 81 až 100 dní.

Pokud byl nitrooční tlak dorzolamidem nebo gel tvořícím roztokem timololu v monoterapii nedostatečně zvládnán, byla provedena změna na nemaskovanou (open-label) léčbu podle následujícího schématu: 30 pacientů ve věku < 2 roky bylo převedeno na současnou léčbu gel tvořícím 0,25% roztokem timololu denně a dorzolamidem 2% třikrát denně; 30 pacientů ve věku ≥ 2 roky bylo převedeno na fixní kombinaci 2% dorzolamid/0,5% timolol dvakrát denně.

Celkově tato studie neodhalila u pediatrických pacientů žádná dodatečná bezpečnostní rizika: u přibližně 26 % (20 % ve skupině léčené dorzolamidem v monoterapii) pediatrických pacientů byly pozorovány nežádoucí účinky související s léčivem, většina z nich byla lokálními, nezávažnými očními účinky, jako jsou pálení a píchání v oku, oční injekce a bolest. U malého procenta (< 4 %) byl pozorován edém nebo zákal rohovky. Lokální reakce byly, pokud jde o frekvenci, podobné jako u komparátoru. Ve studiích po uvedení přípravku na trh byla hlášena metabolická acidóza u velmi mladých pacientů, zejména u pacientů s nevyzrálými ledvinami nebo s poruchou funkce ledvin.

*Výsledky studií účinnosti u pediatrických pacientů naznačují, že střední hodnota poklesu nitroočního tlaku zjištěná ve skupině léčené dorzolamidem byla srovnatelná se střední hodnotou poklesu nitroočního tlaku zjištěnou ve skupině léčené timololem, dokonce i když byla zjištěna mírná číselná výhoda u timololu.*

Dlouhodobé studie účinnosti (> 12 týdnů) nejsou k dispozici.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Dorzolamidi hydrochloridum

Ve srovnání s perorálně podanými inhibitory karboanhydrázy dovoluje lokální aplikace dorzolamid-hydrochloridu přímo do oka podat podstatně nižší dávky a omezit tak množství látky, které se dostane do celého organismu. V klinických zkouškách proto došlo ke snížení nitroočního tlaku bez poruch acidobazické rovnováhy a hladin elektrolytů, což je charakteristické pro inhibitory karboanhydrázy podané perorálně.

Po lokálním podání se dorzolamid dostává také do systémové cirkulace. Aby bylo možné odhadnout, k jaké inhibici enzymu karboanhydrázy dojde v celém organismu, byly stanovovány koncentrace látky a jejích metabolitů v plazmě a erytrocytech a inhibice karboanhydrázy v erytrocytech. V průběhu dlouhodobého podávání se dorzolamid akumuluje v erytrocytech. Selektivně se zde váže na karboanhydrázu II, zatímco v plazmě se udržují extrémně nízké koncentrace látky. Z původní látky vzniká N-desethylovaný metabolit, který inhibuje karboanhydrázu II méně než původní látka, ale zároveň inhibuje i méně aktivní izoenzym karboanhydrázu I (KA-I). Metabolit se také akumuluje v erytrocytech, kde se váže především na KA-I. Dorzolamid se mírně váže na plazmatické proteiny (přibližně z 33 %). Dorzolamid se primárně vylučuje nezměněn močí. Také jeho metabolit se vylučuje močí. Po ukončení terapie se dorzolamid vylučuje z erytrocytů nelineárně a následkem toho dochází zpočátku k rychlému poklesu koncentrace. Po něm nastává pomalejší eliminační fáze s biologickým poločasem přibližně čtyři měsíce.

Když byl dorzolamid podán perorálně tak, aby simuloval maximální celkovou expozici po dlouhodobém lokálním očním podávání, bylo dosaženo ustáleného stavu za 13 týdnů. Za ustáleného stavu nebyly prakticky ani volná látka ani její metabolit v plazmě přítomny. Stupeň inhibice karboanhydrázy v červených krvinkách byl nižší, než jaký je schopný vyvolat farmakologický účinek na renální funkce nebo respiraci. Podobné výsledky byly pozorovány po dlouhodobém lokálním podávání dorzolamidu. Někteří starší pacienti s renálním poškozením (clearance kreatininu přibližně 30–60 l/min) měli vyšší koncentrace metabolitu dorzolamidu v červených krvinkách, ale nebyly u nich zjištěny významné rozdíly v inhibici karboanhydrázy ani nežádoucí účinky, které by byly ve vztahu k tomuto zjištění.

### Timololi hydrogenomaleas

Ve studii plazmatické koncentrace u šesti pacientů byla sledována systémová expozice po lokálním podání 0,5% očního roztoku timolol-maleinátu aplikovaného dvakrát denně. Střední hodnota maximální plazmatické koncentrace po ranní dávce byla 0,46 ng/ml a po odpolední dávce 0,35 ng/ml.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

Bezpečnostní profil lokálně i celkově odděleně podaných komponent přípravku je dobře znám. Navíc nebyly ani na zvířatech, kterým byly lokálně podány látky obsažené v přípravku COSOPT v podobě očních roztoků (samostatně nebo v kombinaci), zjištěny žádné nežádoucí účinky. *In vitro* a *in vivo* studie každé ze složek neprokázaly mutagení potenciál. Proto se po aplikaci přípravku COSOPT v terapeutických dávkách neočekává žádné významné riziko ve vztahu k bezpečnosti u lidí.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Roztok benzalkonium-chloridu  
Hyetelosa  
Mannitol  
Dihydrát natrium-citrátu  
Roztok hydroxidu sodného k úpravě pH  
Voda na injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Přípravek COSOPT se nesmí užívat déle než 4 týdny po otevření lahvičky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

OCUMETER PLUS – průsvitná lahvička (HDPE) s kapací koncovkou se zatavenou špičkou a pružnou drážkovanou plochou sloužící k aplikaci kapek a dvojdílné víčko sloužící k perforaci zataveného konce kapátka při prvním použití – vnitřní část (HDPE), vnější část bílá šroubovací.. Obě části víčka do sebe zapadají a vytvářejí při následných použitích jediný kryt. Krabička.

Velikosti balení: 1 × 5 ml  
3 × 5 ml

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN HAARLEM  
Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

64/634/99-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

6.10.1999 // 26.1.2005

## **10. DATUM REVIZE TEXTU:14/07/2010**

**sukls188552/2009**