

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

COSOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml, kapi za oko, otopina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedan ml otopine kapi za oko sadrži 0,075 mg benzalkonijevog klorida, a jedna kap sadrži približno 0,002 mg benzalkonijevog klorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina.

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

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

COSOPT je indiciran za liječenje povišenog očnog tlaka (IOP) u bolesnika s glaukomom otvorenoga kuta ili sa pseudoeksfolijacijskim glaukomom, kad lokalna primjena beta-blokatora u monoterapiji nije dovoljna.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Doza je jedna kap lijeka COSOPT u konjunktivalnu vrećicu zahvaćenog oka (očiju) dvaput na dan.

Ako se primjenjuje drugi oftalmološki lijek, COSOPT i taj drugi lijek moraju se primijeniti u razmaku od najmanje deset minuta.

Bolesnike je potrebno upozoriti da operu ruke prije primjene i da paze da vrh bočice ne dođe u dodir s okom ili okolnim tkivom.

Bolesnike također treba upozoriti da se otopine za oči, ako se njima ne rukuje ispravno, mogu kontaminirati čestim bakterijama za koje se zna da uzrokuju infekcije očiju. Primjena kontaminirane otopine može izazvati ozbiljno oštećenje oka i rezultirati gubitkom vida.

Bolesnike je potrebno upoznati s pravilnim rukovanjem bočicama.

### Način primjene

Za okularnu primjenu.

1. Operite ruke.
2. Otvorite bočicu. **Pazite da vrh umetka za kapanje ne dodiruje Vaše oko, kožu oko očiju ili prste.**
3. Nagnite glavu unatrag i držite bočicu naopako iznad očiju.
4. Povucite donji kapak prema dolje i pogledajte prema gore. Lagano stisnite bočicu i pustite da jedna kap padne u prostor između donjeg kapka i oka.
5. Zatvorite oko i pritisnite prstom unutarnji kut oka na približno 2 minute. Pri korištenju nazolakrimalne okluzije ili pri zatvaranju kapaka na 2 minute smanjuje se sistemska apsorpcija. To može dovesti do smanjenja sistemskih nuspojava i povećanja lokalne aktivnosti.
6. Ponovite korake od 3 do 5 s drugim okom ako vam je tako rekao Vaš liječnik.
7. Vratite zatvarač i čvrsto zatvorite bočicu.

### *Pedijatrijska populacija*

Djelotvornost u pedijatrijskoj populaciji nije ustanovljena.

Sigurnost primjene u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine nije ustanovljena (Za informacije o sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika u dobi  $\geq 2$  i  $< 6$  godina, vidjeti dio 5.1.).

### **4.3. Kontraindikacije**

COSOPT je kontraindiciran u bolesnika sa:

- reaktivnom bolešću dišnih puteva, uključujući bronhalnu astmu ili bronhalnu astmu u anamnezi ili tešku kroničnu opstruktivnu bolest pluća,
- sinusnom bradikardijom, sindromom bolesnog sinusa, sinoatrijskim blokom, atrioventrikularnim blokom drugog i trećeg stupnja koji nije kontroliran električnim stimulatorom srca, očitim zatajenjem srca, kardiogenim šokom,
- teškim oštećenjem funkcije bubrega ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) i hiperkloremičnom acidozom,
- preosjetljivošću na jednu ili obje djelatne tvari ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Spomenuti se podaci odnose na komponente lijeka i ne moraju vrijediti samo za njihovu kombinaciju.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Kardiovaskularne/respiratorne reakcije

Kao i drugi topikalno primijenjeni oftalmološki lijekovi, timolol se sistemski apsorbira. Budući da sadrži beta-adrenergičku komponentu, mogu nastupiti iste vrste kardiovaskularnih, plućnih i drugih nuspojava koje se pojavljuju i pri sistemske primjeni beta-blokatora. Incidencija sistemskih nuspojava nakon topikalne oftalmološke primjene niža je nego kod sistemske primjene. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

#### *Srčani poremećaji*

U bolesnika s kardiovaskularnim bolestima (npr. koronarnom bolešću srca, Prinzmetalovom anginom i zatajenjem srca) potrebno je kritički procijeniti hipotenzivnu terapiju beta-blokatorima i razmotriti terapiju drugim djelatnim tvarima. Bolesnike s kardiovaskularnim bolestima treba promatrati zbog znakova pogoršanja tih bolesti i nuspojava.

Zbog svog negativnog učinka na vrijeme provođenja, beta-blokatori smiju se davati bolesnicima sa srčanim blokom prvog stupnja samo s oprezom.

#### *Krvožilni poremećaji*

Bolesnike s jako narušenom/poremećenom perifernom cirkulacijom (tj. teškim oblicima Raynaudove bolesti ili Raynaudovog sindroma) potrebno je liječiti s oprezom.

#### *Respiratorni poremećaji*

Nakon primjene nekih oftalmoloških beta-blokatora bile su zabilježene respiratorne reakcije, uključujući smrt zbog bronhospazma u bolesnika s astmom.

COSOPT se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagom/umjerenom kroničnom opstruktivnom bolešću pluća (KOPB) i to samo ako je moguća korist veća od mogućeg rizika.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Ovaj se lijek nije ispitivao u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre te ga u takvih bolesnika treba primjenjivati s oprezom.

#### *Imunologija i preosjetljivost*

Kao i drugi topikalno primijenjeni oftalmološki lijekovi, ovaj se lijek može sistemski apsorbirati. Dorzolamid sadrži sulfonamidnu skupinu, koja je prisutna i u sulfonamidima. Stoga iste vrste nuspojava koje se javljaju uz sistemsku primjenu sulfonamida mogu nastupiti i uz topikalnu primjenu, uključujući teške reakcije kao što su Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Ako se pojave znaci ozbiljnih nuspojava ili preosjetljivosti, prestanite primjenjivati ovaj lijek.

Lokalne očne nuspojave, slične onima koje su primijećene pri primjeni kapi za oči s dorzolamidkloridom primijećene su i uz ovaj lijek. Ako se pojave takve reakcije, potrebno je razmotriti prekid primjene ovog lijeka.

Za vrijeme uzimanja beta-blokatora, bolesnici koji u anamnezi imaju atopiju ili su imali teške anafilaktične reakcije na razne vrste alergena mogu biti reaktivniji na provokaciju takvim alergenima i kod njih može izostati odgovor na uobičajene doze adrenalina koji se koristi za liječenje anafilaktičkih reakcija.

#### *Istodobno uzimanje drugih lijekova*

Učinak na intraokularni tlak ili poznati učinci sistemske blokade beta-receptora mogu biti pojačani kad se timolol primjenjuje u bolesnika koji već primaju sistemski beta-blokator. Odgovor ovih bolesnika treba pažljivo nadzirati. Ne preporučuje se primjena dva topikalna beta-blokatora (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se primjena dorzolamida i peroralnih inhibitora karboanhidraze.

#### *Prekid terapije*

Kao i kod sistemskih beta-blokatora, ako je potrebno prekinuti oftalmičku primjenu timolola u bolesnika s koronarnom bolesti srca, terapija se mora postupno ukinuti.

#### *Dodatni učinci beta-blokatora*

##### *Hipoglikemija/dijabetes*

Beta-blokatore treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sklonih spontanjoj hipoglikemiji ili bolesnicima s nestabilnom šećernom bolešću, jer beta-blokatori mogu prikriti znakove i simptome akutne hipoglikemije.

Beta-blokatori mogu prikriti znakove hipertireoze. Nagli prekid liječenja beta-blokatora može uzrokovati pogoršanje simptoma.

### *Bolesti rožnice*

Oftalmološki beta-blokatori mogu izazvati suhoću oka. Bolesnike s bolestima rožnice treba liječiti s oprezom.

### *Kirurška anestezija*

Pripravci oftalmoloških beta-blokatora mogu blokirati sistemske beta-agonističke učinke, npr. adrenalina. Anesteziolog treba biti obaviješten ako bolesnik prima timolol.

Liječenje beta-blokatorima može pogoršati simptome mijastenije gravis.

### Dodatni učinci inhibicije karboanhidraze

Peroralna primjena inhibitora karboanhidraze povezana je s urolitijazom zbog poremećaja acido-bazne ravnoteže, osobito u bolesnika s bubrežnim kamencima u anamnezi. Premda pri primjeni ovog lijeka nisu uočeni poremećaji acidobazne ravnoteže, urolitijaza je zabilježena s manjom učestalošću. Budući da COSOPT sadrži topikalni inhibitor karboanhidraze za lokalnu primjenu, koji se sistemski apsorbira, u bolesnika s bubrežnim kamencima u anamnezi može postojati veći rizik pojave urolitijaze za vrijeme primjene ovog lijeka.

### Ostalo

Liječenje bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta zahtijeva terapijske intervencije uz primjenu okularnih hipotenzivnih lijekova. Ovaj lijek nije ispitivan u bolesnika s akutnim glaukomom zatvorenog kuta.

Za vrijeme primjene dorzolamida zabilježeni su edem rožnice i ireverzibilna dekompenzacija rožnice u bolesnika s postojećim kroničnim oštećenjima rožnice i/ili prethodnom intraokularnom operacijom. Mogućnost razvoja edema rožnice povećana je u bolesnika s malim brojem endotelnih stanica. Potrebno je poduzeti mjere opreza kada se COSOPT propisuje ovim skupinama bolesnika.

U bolesnika koji su primali lijekove za sprečavanje stvaranja očne vodice (npr. timolol, acetazolamid) zabilježena je ablacija žilnice nakon filtracijske operacije.

Kao i uz primjenu drugih lijekova za liječenje glaukoma, u nekih je bolesnika zabilježen smanjeni odgovor na timololmaleat pri njegovoj dugotrajnijoj oftalmološkoj primjeni. Međutim, u kliničkim ispitivanjima, tijekom kojih su 164 bolesnika praćena najmanje tri godine, nije uočena statistički značajna razlika u vrijednosti srednjeg očnog tlaka nakon njegove početne stabilizacije.

### Benzalkonijev klorid

Cosopt sadrži konzervans benzalkonijev klorid. Za benzalkonijev klorid je zabilježeno da uzrokuje iritaciju oka, simptome suhog oka, te može utjecati na suzni film i površinu rožnice. Potrebno je primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa suhim okom i bolesnika kod kojih rožnica može biti ugrožena. Bolesnike je potrebno nadzirati u slučaju dugotrajne primjene.

### Uporaba kontaktnih leća

Meke kontaktne leće mogu apsorbirati benzalkonijev klorid zbog čega se može promijeniti njihova boja. Kontaktne leće je potrebno ukloniti prije primjene lijeka te pričekati najmanje 15 minuta prije ponovnog stavljanja leća.

### Pedijatrijska populacija

Vidjeti dio 5.1.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija lijekova s lijekom COSOPT.

U kliničkim se ispitivanjima ovaj lijek primjenjivao istodobno sa sljedećim, sistemski primijenjenim lijekovima, ali bez vidljivih nuspojava: ACE inhibitorima, blokatorima kalcijevih kanala, diureticima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima uključujući aspirin i hormonima (npr. s estrogenom, inzulinom i tiroksinom).

Postoji mogućnost dodatnih učinaka i pojave hipotenzije i/ili izrazite bradikardije kad se kapi za oči s beta-blokatorima primjenjuju istodobno s peroralnim blokatorima kalcijevih kanala, lijekovima koji smanjuju sadržaj kateholamina ili beta-adrenergičkim blokatorima, antiaritmicima (uključujući amiodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima, kvanetidinom, narkoticima i inhibitorima monoaminooksidaze (MAO).

Prijavljeni su slučajevi sistemske beta-blokade (npr. usporen rad srca, depresija) pri istodobnoj primjeni inhibitora CYP2D6 (kao kinidin, fluoksetin, paroksetin) i timolola.

Premda sam COSOPT ima zanemariv ili nikakav učinak na veličinu zjenice, povremeno je zabilježena midrijaza pri istodobnoj primjeni oftalmoloških beta-blokatora i adrenalina (epinefreina).

Beta-blokatori mogu pojačati hipoglikemijski učinak antidijabetičkih lijekova.

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

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

COSOPT se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

##### Dorzolamid

Odgovarajući klinički podaci o izloženim trudnicama nisu dostupni. U kunića je dorzolamid pokazao teratogeni učinak u dozama toksičnim za majku (vidjeti dio 5.3.).

##### Timolol

Nema odgovarajućih podataka o primjeni timolola u trudnica. Timolol se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je to jasno potrebno. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Epidemiološka klinička ispitivanja nisu otkrila malformacijske učinke, ali su pokazala rizik od intrauterinog zastoja u rastu kod peroralne primjene beta-blokatora. Osim toga, kada su se beta-blokatori primjenjivali prije poroda, opaženi su znakovi beta-blokade (npr., bradikardija, hipotenzija, respiratorni distress i hipoglikemija) u novorođenčadi. Ako se ovaj lijek primjenjuje prije poroda, novorođenče je potrebno pažljivo nadzirati tijekom prvih dana života.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dorzolamid u majčino mlijeko. Kad se dorzolamid primjenjivao u štakora u vrijeme laktacije, u potomstva je bi primijećen smanjeni dobitak na težini. Beta-blokatori se izlučuju u majčino mlijeko. Međutim, količina timolola u terapijskim dozama u kapima za oko najvjerojatnije nije dovoljna da bi timolol bio prisutan u majčinom mlijeku i izazvao kliničke simptome beta-blokade u dojenčeta. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Ne preporuča se dojenje ako je potrebno liječenje lijekom COSOPT.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena klinička ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Moguće nuspojave, poput zamagljenog vida, mogu utjecati na sposobnost nekih su bolesnika da upravljaju vozilima i/ili rade sa strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

U kliničkom ispitivanju lijeka COSOPT, uočene nuspojave bile su sukladne onima koje su već zabilježene pri primjeni dorzolamidklorida i/ili timololmaleata.

Tijekom kliničkih ispitivanja 1035 bolesnika bilo je liječeno lijekom COSOPT. Približno 2,4% svih bolesnika prekinulo je liječenje lijekom COSOPT zbog lokalnih nuspojava na očima, a oko 1,2% svih bolesnika prekinulo je liječenje zbog lokalnih reakcija koje su upućivale na alergiju ili preosjetljivost (npr. upala očnih kapaka i konjunktivitis).

Kao i drugi oftalmološki lijekovi za topikalnu primjenu, timolol se apsorbira u sistemsku cirkulaciju. To može izazvati nuspojave slične onima opaženima uz sistemske beta-blokatore. Incidencija sistemskih nuspojava nakon topikalne oftalmološke primjene niža je nego kod sistemske primjene.

Tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježene su sljedeće nuspojave koje se pripisuju lijeku COSOPT ili nekom od njegovih sastojaka:

*[Vrlo često: ( $\geq 1/10$ ), Često: ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), Manje često: ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), i rijetko: ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)]*

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Formulacija	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato**
Poremećaji imunološkog sustava	<u>COSOPT</u>				znakovi i simptomi sistemskih alergijskih reakcija, uključujući angioedem, urtikariju, pruritus, osip, anafilaksiju	
	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>				znakovi i simptomi alergijskih reakcija uključujući angioedem, urtikariju, lokalizirani i generalizirani osip, anafilaksiju	pruritus
Poremećaji metabolizma i prehrane	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>					hipoglikemija

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Formulacija	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato**
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>			depresija*	nesanica*, noćne more*, gubitak pamćenja	halucinacije
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	<u>dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u>		glavobolja*		omaglica*, parestezija*	
	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>		glavobolja*	omaglica*, sinkopa*	parestezija*, pojačanje simptoma maistenije gravis, smanjen libido*, cerebrovaskularni incident*, cerebralna ishemija	
<b>Poremećaji oka</b>	<u>COSOPT</u>	peckanje i bockanje	konjunktivalna infekcija, zamagljen vid, erozija rožnice, svrbež oka, suženje oka			
	<u>dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u>		upala kapka*, iritacija kapka*	iritociklitis*	iritacija uključujući crvenilo*, bol*, stvaranje krmelja*, prolazna miopija (koja nestaje prestankom liječenja), edem rožnice*, hipotonija oka*, odvajanje žilnice (nakon filtracijskog operativnog zahvata)*	osjećaj stranog tijela u oku
	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>		znakovi i simptomi iritacije oka uključujući blefaritis*, keratitis*, smanjena osjetljivost žilnice, suhe oči*	poremećaji vida uključujući promjene refrakcije (u nekim slučajevima zbog prestanka primjene miotika)*	ptoza, diplopija, odvajanje žilnice nakon filtracijskog operativnog zahvata* (vidjeti dio 4.4.)	svrbež, suženje, crvenilo, zamagljen vid, erozija rožnice
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>				tinitus*	
<b>Srčani</b>	<u>timololmaleat kapi</u>			bradikardija	bol u prsištu*,	atrioventriku-

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Formulacija	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato**
<b>poremećaji</b>	<u>za oko, otopina</u>			*	palpitacije*, edem*, aritmija*, kongestivno zatajenje srca*, srčani arrest*, srčani blok	larni blok, zatajenje srca
	<u>dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u>					palpitacije, tahikardija
<b>Krvožilni poremećaji</b>	<u>dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u>					hipertenzija
	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>				hipotenzija*, klaudikacija, Raynaudov fenomen*, hladne šake i stopala*	
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	<u>COSOPT</u>		sinusitis		nedostatak zraka, respiratorno zatajenje, rinitis, rijetko bronhospazam	
	<u>dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u>				epistaksa*	dispneja
	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>			dispneja*	bronhospazam (pretežno u bolesnika s već postojećom bronhospastičkom bolešću)*, respiratorno zatajenje, kašalj*	
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	<u>COSOPT</u>	disgeuzija				
	<u>dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u>		mučnina*		nadraženost grla, suha usta*	
	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>			mučnina*, dispepsija*	proljev, suha usta*	disgeuzija, bol u abdomenu, povraćanje
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	<u>COSOPT</u>				kontaktni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza	
	<u>dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u>				osip*	
	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>				alopecija*, psoriaziformni osip ili pogoršanje psorijaze*	kožni osip
<b>Poremećaji mišićno-</b>	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>				sistemski eritematozni lupus	mialgija



Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Formulacija	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato**
koštanog sustava i vezivnog tkiva						
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<u>COSOPT</u>			urolitijaza		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>				Peyronijeva bolest*, smanjeni libido	poremećaj seksualne funkcije
Opći poremećaji i poremećaji na mjestu primjene	<u>dorzolamidklorid kapi za oko, otopina</u>		astenija/umor*			
	<u>timololmaleat kapi za oko, otopina</u>			astenija/umor*		

\*Ove nuspojave bile su također primijećene uz COSOPT u razdoblju nakon stavljanja u promet.

\*\* dodatne nuspojave koje su opažene uz oftalmološke beta-blokatore, a mogu nastati i uz COSOPT.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

#### **4.9. Predoziranje**

Nema dostupnih podataka o predoziranju slučajnim ili namjernim gutanjem lijeka COSOPT u ljudi.

##### Simptomi

Zabilježeni su slučajevi nenamjernog predoziranja kapima za oči s timololmaleatom koji su rezultirali sustavnim učincima sličnima onima koji su zabilježeni pri sustavnom uzimanju beta-adrenergičkih blokatora, kao što su omaglica, glavobolja, kratkoća daha, bradikardija, bronhospazam i zastoj srca. Najčešći znaci i simptomi koji se mogu očekivati pri predoziranju dorzolamidom su neravnoteža elektrolita, pojava acidotičnog stanja i mogući učinci na središnji živčani sustav.

Postoje samo ograničeni podaci o predoziranju slučajnim ili namjernim gutanjem gutanjem dorzolamidklorida u ljudi. Pri peroralnom uzimanju uočena je somnolencija. Pri lokalnoj primjeni prijavljene su mučnina, omaglica, glavobolja, umor, neuobičajeni snovi i disfagija.

##### Liječenje

Liječenje pri predoziranju mora biti simptomatsko i suportivno. Potrebno je pratiti razinu elektrolita u serumu (osobito kalija) i pH krvi. Ispitivanja su pokazala da se timolol ne uklanja lako dijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje glaukoma, beta-blokatori, timolol, kombinacije  
ATK oznaka: S01ED51

#### Mehanizam djelovanja

COSOPT sadrži dvije komponente: dorzolamidklorid i timololmaleat. Obje komponente snižavaju povišeni očni tlak tako što smanjuju sekreciju očne vodice, ali to čine različitim mehanizmima djelovanja.

Dorzolamidklorid je u ljudi potentni inhibitor karboanhidraze II. Inhibicijom karboanhidraze u cilijarnim procesima smanjuje se sekrecija očne vodice, pretpostavlja se usporavanjem stvaranja bikarbonatnih iona, uz posljedično smanjenje koncentracije natrija i tekućine. Timololmaleat neselektivni je blokator beta-adrenergičkih receptora. Točan mehanizam kojim timololmaleat snižava očni tlak još nije posve jasan, premda ispitivanja s pomoću fluoresceina i tonografska ispitivanja upućuju na pretpostavku da bi u prvom redu mogao djelovati na smanjenje stvaranja očne vodice. U nekim je istraživanjima, međutim, uočen i blagi porast njezina istjecanja. Kombiniranim djelovanjem tih dvaju agenasa postiže se jače sniženje intraokularnog tlaka u usporedbi s pojedinačnom primjenom svakog od njih.

Lokalnom primjenom ovog lijeka snižava se povišeni intraokularni tlak, bez obzira na to je povezan s glaukomom ili nije. Povišeni intraokularni tlak glavni je čimbenik rizika u patogenezi oštećenja očnog živca i gubitku vidnog polja zbog glaukoma. Ovaj lijek snižava intraokularni tlak bez uobičajenih miotičkih nuspojava poput noćnog sljepila, akomodacijskog spazma i konstrikcije zjenice.

#### Farmakodinamički učinci

##### *Klinički učinci*

Provedena su klinička ispitivanja u trajanju do 15 mjeseci kojima se provjeravalo djelovanje lijeka COSOPT primijenjenog dvaput na dan (ujutro i navečer) na snižavanje intraokularnog tlaka, uz istodobnu primjenu 0,5% timolola i 2,0% dorzolamida u bolesnika s glaukomom ili povišenim očnim tlakom, u kojih se istodobna primjena tih lijekova smatrala primjerenom. Ispitivanja su obuhvatila i dotad neliječene bolesnike, kao i one čija se bolest nije primjereno mogla nadzirati samo timololom. Većina je bolesnika prije uključivanja u istraživanja liječena lokalnom primjenom beta-blokatora. Analiza rezultata kombiniranog liječenja pokazala je da se lijekom COSOPT primijenjenim dvaput na dan postiže veće sniženje intraokularnog tlaka nego samo 2% dorzolamidom primijenjenim triput na dan ili 0,5% timololom primijenjenim dvaput na dan. Učinak lijeka COSOPT primijenjenog dvaput na dan na sniženje intraokularnog tlaka bio je jednak onome pri istodobnoj primjeni dorzolamida dvaput na dan i timolola dvaput na dan. Djelovanje lijeka COSOPT primijenjenog dvaput na dan na sniženje intraokularnog tlaka dokazano je mjerenjem tlaka više puta tijekom dana i taj se učinak održao i pri dugotrajnoj primjeni.

#### Pedijatrijska populacija

Provedeno je kontrolirano kliničko ispitivanje u trajanju od 3 mjeseca s primarnim ciljem dokumentiranja sigurnosti primjene 2% oftalmološke otopine dorzolamidklorida u djece u dobi do 6 godina. U tom ispitivanju je bio primijenjen COSOPT u fazi otvorene primjene u 30-ero djece u dobi od 2 do 6 godina čiji intraokularni tlak nije bio odgovarajuće kontroliran monoterapijom dorzolamidom ili timololom. Djelotvornost u tih bolesnika nije bila dokazana. U tako maloj skupini bolesnika, primjena lijeka COSOPT dvaput na dan uglavnom se dobro podnosila te je 19 bolesnika završilo period liječenja, a 11 ih je prekinulo liječenje zbog kirurškog zahvata, promjene terapije ili drugih razloga.

### 5.2. Farmakokinetička svojstva

#### Dorzolamidklorid

Za razliku od inhibitora karboanhidraze koji se primjenjuju peroralno, lokalna primjena dorzolamidklorida omogućava da djelatna tvar djeluje izravno na oko i u manjim dozama, čime se smanjuje i sistemska izloženost njegovu djelovanju. Klinička su ispitivanja pokazala da je na taj način moguće sniziti intraokularni tlak i bez poremećaja acido-bazne ravnoteže i promjena svojstava elektrolita koja je karakteristična za peroralnu primjenu inhibitora karboanhidraze.

Dorzolamid ulazi u periferni krvotok i pri lokalnoj primjeni. Da bi se procijenila veličina sistemske inhibicije karboanhidraze pri lokalnoj primjeni lijeka, mjerene su koncentracije djelatne tvari i njegovih metabolita u plazmi i crvenim krvnim stanicama (eritrociti) te inhibicija aktivnosti karboanhidraze u eritrocitima. Dorzolamid se nakuplja u eritrocitima tijekom dugotrajne uporabe zbog selektivnog vezanja na CA-II, a u plazmi se u slobodnom obliku održava u krajnje niskim koncentracijama. Iz matične djelatne tvari nastaje jedan jedini N-dezetilni metabolit koji slabije koči aktivnost CA-II od matične djelatne tvari, ali koči i aktivnost manje djelatnog izoenzima (CA-I). Metabolit se također nakuplja u ER gdje se veže ponajprije na CA-I. Dorzolamid se umjereno veže na proteine plazme (oko 33%). Dorzolamid se izlučuje ponajprije u mokraću, i to u nepromijenjenom obliku; i njegov se metabolit izlučuje u mokraću. Nakon prestanka liječenja dorzolamid se ispire iz eritrocita na način koji nije linearan, zbog čega mu se koncentracija najprije naglo smanjuje, a potom slijedi razdoblje sporijeg uklanjanja, s vremenom poluživota od oko četiri mjeseca.

Kad se dorzolamid davao peroralno, radi simulacije maksimalne sustavne izloženosti kakva postoji nakon njegove dugotrajne lokalne oftalmološke primjene, stanje ravnoteže je postignuto nakon 13 tjedana. Pri stanju ravnoteže u plazmi naoko nije bilo slobodne djelatne tvari ni njenih metabolita; stupanj inhibicije CA u eritrocitima bio je manji od onog koji se smatra nužnim za postizanje farmakološkog djelovanja na funkcije bubrega i dišnog sustava. Slični su farmakokinetički rezultati dobiveni i pri dugotrajnoj lokalnoj primjeni dorzolamidklorida. U nekih starijih bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega (izmjeren CrCl 30-60 ml/min) uočene su, međutim, više koncentracije metabolita u eritrocitima, ali nisu uočene nikakve značajne razlike u stupnju inhibicije karboanhidraze ni klinički mjerodavne sustavne nuspojave koje bi se mogle pripisati tom nalazu.

### Timololmaleat

U istraživanju plazmatskih koncentracija djelatne tvari u 6 ispitanika određivala se sistemska izloženost timololu nakon lokalne primjene kapi za oko s timololmaleatom 0,5%, dvaput na dan. Srednja vršna koncentracija u plazmi nakon jutarnje doze iznosila je 0,46 ng/ml, a nakon poslijepodnevnice doze 0,35 ng/ml.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Profil oftalmološke i sistemske neškodljivosti pojedinih sastojaka dobro je ispitan.

#### Dorzolamid

Pri primjeni maternalno toksičnih doza dorzolamida, kod zečeva su bile primijećene anomalije kralježaka povezane s metaboličkom acidozom.

#### Timolol

Istraživanja na životinjama nisu pokazala teratogeni učinak.

Nadalje, nisu uočene nuspojave na očima kod životinja liječenim lokalno primijenjenom oftalmološkom otopinom dorzolamidklorida i timololmaleata ili istodobnom primjenom dorzolamidklorida i timololmaleata. Istraživanja svake od komponenata *in vitro* i *in vivo* nisu uputila na mogućnost da bi mogli djelovati mutageno. Stoga se pri terapijskoj primjeni lijeka COSOPT u ljudi ne očekuje nikakav znatniji rizik za njihovu sigurnost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

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

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

COSOPT se ne smije upotrebljavati dulje od 28 dana nakon prvog otvaranja bočice.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvajte bočicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

COSOPT bočica sadrži 5 ml otopine.

Tip-6 spremnik sastoji se od bijele poluprozirne bočice (LDPE), prozirnog umetka za kapanje (LLDPE) i bijelog (PP) zatvarača.

Neoštećena zaštitna traka je dokaz da lijek nije bio otvaran.

COSOPT je dostupan u sljedećem pakiranju:

1 x 5 ml (jedna bočica s 5 ml otopine)

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Santen Oy,  
Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere,  
Finska

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-438170589

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 14. rujna 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 07. listopada 2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

04/2023.