

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cosopt FREE bez konzervačních přísad 20 mg/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok v jednodávkovém obalu

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje dorzolamidi hydrochloridum 22,26 mg odpovídající dorzolamidum 20 mg a timololi maleas 6,83 mg odpovídající timololum 5 mg.

Jedna kapka (přibližně 0,03 - 0,05 ml) obsahuje průměrně 0,8 mg dorzolamidu a 0,2 mg timololu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok v jednodávkovém obalu.

Čirý, bezbarvý až téměř bezbarvý, mírně viskózní roztok s hodnotou pH v rozmezí 5,5 až 5,8 a osmolaritou 242 až 323 mOsM.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Cosopt FREE bez konzervačních přísad je indikován k léčbě zvýšeného nitroočního tlaku u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo s pseudoexfoliačním glaukomem, pokud je monoterapie lokálním betablokátozem nedostatečná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka je jedna kapka přípravku Cosopt FREE bez konzervačních přísad do (spojivkového vaku) postiženého oka (postižených očí) dvakrát denně.

Pokud se používá další lokální oftalmický přípravek, je nutno aplikovat přípravek Cosopt FREE bez konzervačních přísad a druhý lék v odstupu minimálně 10 minut.

Tento léčivý přípravek je sterilní roztok, který neobsahuje konzervační přísady. Roztok z jednoho jednodávkového obalu je nutno použít okamžitě po otevření obalu k aplikaci do postiženého oka (postižených očí). Protože není možno po otevření jednodávkového obalu zachovat sterilitu, je nutno okamžitě po aplikaci veškerý zbylý obsah zlikvidovat.

Pacienti musí být poučeni, aby si před použitím umyli ruce a aby se obal nedostal do kontaktu s okem nebo okolními tkáněmi, protože to může způsobit poranění oka (viz *Pokyny k použití*).

Pacienti musí být rovněž poučeni o tom, že oční roztoky mohou být při nesprávném zacházení kontaminovány běžnými bakteriemi, o kterých je známo, že způsobují oční infekce. Důsledkem použití znečištěných roztoků může být závažné poškození očí s následnou ztrátou zraku.

Pacient musí být informován o správném způsobu použití jednodávkového obalu.

Způsob podání

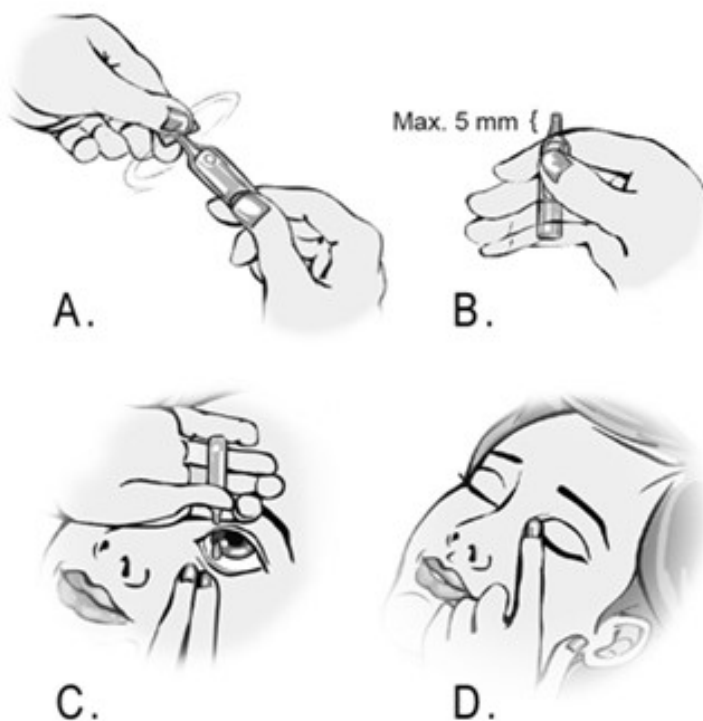
Při použití nazolakrimální okluze nebo zavření očí po dobu 2 minut se systémová absorpce snižuje. Tím může dojít ke snížení systémových nežádoucích účinků a zvýšení lokálního účinku.

Pokyny k použití

Dbejte na to, aby se jednodávkový obal nedotkl oka nebo oblasti kolem oka. To by mohlo způsobit poranění oka. Mohlo by také dojít ke kontaminaci bakteriemi, které mohou způsobit infekci oka a vést k závažnému poškození oka, případně i ztrátě vidění. Aby se zabránilo kontaminaci očních kapek, je třeba nový jednodávkový obal otevřít těsně před použitím; každý obal obsahuje dostatek roztoku pro obě oči pro případ, že vám lékař řekl, abyste používal(a) kapky do obou očí.

Otevřete fóliový sáček, který obsahuje jednodávkové obaly. Na sáček napište datum prvního otevření.

Pokaždé, když používáte přípravek Cosopt FREE bez konzervačních přísad



1. Umyjte si ruce.
2. Vyjměte strip jednodávkových obalů ze sáčku.
3. Odlomte jeden jednodávkový obal ze stripu.
4. Vraťte zbytek stripu do sáčku a zahrňte okraj, abyste uzavřel(a) sáček.
5. Pokud roztok není ve špičce nádobky, několikrát poklepejte na neotevřenou nádobku

prstem a držte dávkovací konec směrem dolů, aby roztok stekl ke špičce.

6. Otočením otevřete horní část obalu. (obrázek A)
7. Držte obal mezi palcem a ukazováčkem. Dejte pozor, aby špička obalu nevyčnívala více než 5 mm nad hranou ukazováčku. (obrázek B)
8. Zakloňte hlavu nebo si lehněte. Položte si ruku na čelo. Váš ukazováček má být v rovině s obočím nebo má být opřený o kořen nosu. Podívejte se vzhůru. Druhou rukou si stáhněte spodní víčko dolů. **Dbejte na to, aby se žádná část obalu nedotkla Vašeho oka, ani kdekoliv v okolí Vašeho oka.** Lehce zmáčkněte obal, aby jedna kapka spadla do prostoru mezi víčkem a okem. (obrázek C). Nemrkejte při kapání kapek do oka. Každý jednodávkový obal obsahuje dostatek roztoku pro obě oči.
9. Zavřete oko a stlačte vnitřní koutek oka prstem asi na 2 minuty. Toto opatření napomůže tomu, aby se přípravek nedostal do celého těla. (obrázek D).
10. Otřete veškerý přebytečný roztok z kůže okolo oka.

Jestliže Vám lékař řekl, že máte používat kapky do obou očí, opakujte výše uvedené kroky pro druhé oko.

Po nakapání použitý jednodávkový obal zlikvidujte, i když je v něm ještě zbytek roztoku, aby se zabránilo kontaminaci roztoku bez konzervačních látek.

Zbývající jednodávkové obaly uchovávejte v hliníkovém sáčku; tyto zbývající jednodávkové obaly je nutno použít do 15 dnů po otevření sáčku. Pokud Vám po 15 dnech zbývají v sáčku ještě nějaké jednodávkové obaly, tak musí být bezpečně zlikvidovány a musí být otevřen nový sáček. Je důležité, abyste pokračoval(a) v používání těchto očních kapek tak, jak Vám předepsal Váš lékař.

Pokud si nejste jistý(á), jak správně podat Váš lék, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Pediatrická populace

Účinnost u pediatrických pacientů nebyla stanovena.

Bezpečnost u pediatrických pacientů mladších 2 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje o bezpečnosti u pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 a < 6 let jsou uvedeny v bodě 5.1)

4.3 Kontraindikace

Přípravek Cosopt FREE bez konzervačních přísad je kontraindikován u pacientů s:

- reaktivním onemocněním dýchacích cest včetně astma bronchiale nebo astma bronchiale v anamnéze, nebo s těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN)
- sinusovou bradykardií, sick sinus syndromem, sinoatriální blokádou, atrioventrikulárním blokem druhého nebo třetího stupně nekontrolovanou pacemakrem, klinicky zjevným srdečním selháním, kardiogenním šokem
- těžkým poškozením ledvin ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) nebo s hyperchloremickou acidózou
- hypersensitivitou na jednu nebo obě léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Výše uvedené kontraindikace vycházejí z jednotlivých složek a nejsou specifické pro tuto kombinaci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Reakce kardiovaskulárního systému/dýchacích cest

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftamologii, i timolol je absorbován systémově. Vzhledem k betaadrenergnímu účinku timololu se mohou vyskytnout stejné typy kardiovaskulárních, plicních a ostatních nežádoucích účinků jako u systémových betablokátorů. Incidence systémových účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší, než u systémového podání. Opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Srdeční poruchy:

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. koronární onemocnění srdce, Prinzmetalova angina a srdeční selhání) a s antihypertenzní terapií systémovými betablokátorů má být kriticky posouzena nutnost léčby očními betablokátorů a má být zvážena terapie jinou léčivou látkou.

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním by měly být sledovány projevy zhoršení onemocnění a výskyt nežádoucích účinků.

Kvůli nežádoucímu vlivu betablokátorů na převodní čas se pacientům s AV blokem 1. stupně mají podávat betablokátorů vždy s opatrností.

Cévní poruchy:

Pacienti s těžkou periferní cirkulační poruchou/nemocí (např. s těžkými formami Raynaudovy choroby nebo Raynaudova syndromu) mají být léčeni s opatrností.

Respirační poruchy:

U pacientů s astmatem byly v souvislosti s používáním některých očních betablokátorů hlášeny respirační nežádoucí účinky včetně úmrtí při bronchospasmu.

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) má být přípravek Cosopt FREE bez konzervačních přísad používán s opatrností a pouze v případě, že potenciální prospěšnost léčby převyšuje její možná rizika.

Porucha funkce jater

Tento léčivý přípravek nebyl u pacientů s jaterním poškozením hodnocen, a proto musí být u takových pacientů používán s opatrností.

Imunologie a hypersenzitivita

Podobně jako u jiných lokálně aplikovaných oftalmických přípravků může u tohoto léčivého přípravku docházet k systémovému vstřebávání. Dorzolamid obsahuje sulfonamidovou skupinu, která se také objevuje v sulfonamidech. Proto se mohou při lokálním použití vyskytnout stejné typy nežádoucích reakcí jako při systémovém podání sulfonamidů, včetně závažných reakcí, jako je Stevens–Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Pokud by se objevily příznaky závažných reakcí nebo hypersenzitivity, je nutno užívání přípravku přerušit.

Při aplikaci tohoto léčivého přípravku se vyskytly lokální nežádoucí účinky postihující oči, které se podobaly účinkům uváděným po použití očních kapek obsahujících dorzolamid–hydrochlorid. Jestliže se takové reakce objeví, je nutno zvážit vysazení přípravku Cosopt FREE bez konzervačních přísad.

Pacienti s atopií v anamnéze nebo těžkou formou anafylaktické reakce na různé alergenů v anamnéze, kterým jsou podávány betablokátorů, mohou být zvýšeně reaktivní při opakovaném vystavení působení těchto alergenů a nemusí odpovídat na obvyklou léčbu anafylaktické reakce adrenalinem.

Souběžná léčba

Vliv na nitrooční tlak nebo známé účinky na systémovou betablokádu mohou být zesíleny v případě, že se timolol podá pacientům, kteří již užívají systémové betablokátorů. Klinická odpověď u těchto

pacientů má být podrobně sledována. Používání 2 topických betablokátorů současně se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Podávání dorzolamidu a perorálních inhibitorů karboanhydrázy se nedoporučuje.

Vysazení léčby

Podobně jako u systémových betablokátorů je nutno v případě oftalmického timololu u pacientů s ischemickou chorobou srdeční ukončovat léčbu postupně.

Další účinky betablokátorů

Hypoglykemie/diabetes:

Pacientům se spontánní hypoglykemií nebo pacientům s labilním diabetem mají být podávány oční betablokátory s opatrností, protože mohou maskovat příznaky a známky akutní hypoglykemie.

Betablokátory mohou rovněž maskovat známky hyperthyroidismu. Náhlé vysazení léčby betablokátory může vést ke zhoršení příznaků.

Korneální poruchy

Oční betablokátory mohou vyvolat suchost očí. Pacienti s korneálním onemocněním mají být léčeni s opatrností.

Chirurgická anestezie

Oční betablokátory mohou blokovat systémové účinky betaagonistů, např. adrenalinu. Anesteziolog má být informován, jestli pacient používá timolol.

Léčba betablokátory může zhoršit příznaky myasthenie gravis.

Další účinky inhibice karboanhydrázy

Léčba perorálními inhibitory karboanhydrázy byla dáována do souvislosti s urolitiázou v důsledku poruchy acidobazické rovnováhy, zvláště u pacientů s ledvinovými kameny v anamnéze. Přestože při užívání přípravku Cosopt (s konzervačními přísadami) nebyly pozorovány žádné poruchy acidobazické rovnováhy, občas se objevily zprávy o urolitiáze. Protože přípravek Cosopt FREE bez konzervačních přísad obsahuje lokální inhibitor karboanhydrázy, který se vstřebává systémově, může u pacientů s ledvinovými kameny v anamnéze při užívání tohoto léčivého přípravku existovat nebezpečí rozvoje urolitiázy.

Jiné

Péče o pacienty s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem vyžaduje kromě použití očních hypotenziv i léčebné zásahy. Tento léčivý přípravek nebyl u pacientů s akutním glaukomem s uzavřeným úhlem hodnocen.

U pacientů se stávajícími chronickými vadami rohovky a/nebo s nitrooční operací v anamnéze byl během užívání dorzolamidu popsán edém rohovky a ireverzibilní dekompenzace rohovky. U pacientů s nízkými počty endoteliálních buněk je ke vzniku edému rohovky zvýšený potenciál. Při předepisování přípravku Cosopt FREE bez konzervačních přísad těmto skupinám pacientů je nutno přijmout bezpečnostní opatření.

Bylo hlášeno odchlípení chorioidey po filtračním zákroku při současném podání přípravku potlačující tvorbu komorové tekutiny (např. timolol a acetazolamid).

Podobně jako při použití jiných antiglaukomatózních léků byla u některých pacientů po delší léčbě uváděna snížená reakce na oftalmický timolol–maleinát. V klinických studiích sledujících 164 pacientů po dobu minimálně tří let však nebyly po počáteční stabilizaci zjištěny žádné statisticky významné rozdíly v průměrném nitroočním tlaku.

Používání kontaktních čoček

Tento léčivý přípravek nebyl u pacientů používajících kontaktní čočky hodnocen.

Pediatrická populace

Viz bod 5.1.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné specifické klinické studie zaměřené na interakce s léčivou látkou nebyly provedeny.

V klinických studiích se tento léčivý přípravek bez prokázání nežádoucích interakcí používal současně s následujícími systémově působícími léky: ACE inhibitory, blokátory kalciových kanálů, diuretika, nesteroidní antirevmatika včetně kyseliny acetylsalicylové a hormony (např. estrogen, insulin, tyroxin).

Existuje možnost vzniku aditivního účinku vedoucího k hypotenzi a/nebo k výrazné bradykardii v případě současného podávání očních betablokátorů a perorálních blokátorů kalciových kanálů, betablokátorů, antiarytmik (včetně amiodaronu), digitalisových glykosidů, parasymptomimetik, guanethidinu, narkotik a inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO).

Byla hlášena zesílená betablokáda (tj. snížená tepová frekvence, deprese) při současné léčbě CYP2D6 inhibitory (tj. quinidinem, fluoxetinem, paroxetinem) a timololem.

Přestože má samotný přípravek Cosopt FREE bez konzervačních přísad minimální nebo nulový účinek na velikost zornice, byly příležitostně hlášeny případy mydriázy, když byly oční betablokátory používány spolu s adrenalinem.

Betablokátory mohou zesílit hypoglykemický účinek antidiabetik.

Perorální betaadrenergní blokátory mohou zesílit „rebound“ hypertenzi, která se může objevit po vysazení klonidinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Cosopt FREE bez konzervačních přísad se nesmí během těhotenství používat.

Dorzolamid

Klinické údaje o podávání během těhotenství nejsou k dispozici. U králíků vyvolal dorzolamid v dávkách toxických pro matku teratogenní účinek (viz bod 5.3).

Timolol

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o podávání timololu těhotným ženám. Timolol nemá být podáván v těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

Epidemiologické studie s perorálně podávanými betablokátory neprokázaly malformativní účinky, ale bylo pozorováno riziko zpomalení intrauterinního růstu v případě perorálního podání betablokátorů. Navíc byly symptomy systémové blokády (tj. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň, hypoglykemie) pozorovány u novorozenců, když byly betablokátory podávány matce až do doby porodu. Pokud je timolol podávána matce až do doby porodu, novorozenci mají být první den po narození pečlivě monitorováni.

Kojení

Není známo, zda se dorzolamid vylučuje do mateřského mléka. U kojících potkaních samic, jimž byl podáván dorzolamid, byl pozorován menší přírůstek tělesné hmotnosti potomků.

Betablokátory se vylučují do mateřského mléka. Avšak, při terapeutických dávkách timololu v očních kapkách je nepravděpodobné, že by bylo v mateřském mléce přítomno takové množství účinné látky, aby vyvolalo klinické projevy systémové betablokády u kojence. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2. Pokud je doporučena léčba přípravkem Cosopt FREE bez konzervačních přísad, kojení se nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Možné nežádoucí účinky, jako rozmazané vidění, mohou ovlivnit schopnost řídit vozidla a/nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích byly pozorované nežádoucí příhody specifické pro přípravek Cosopt FREE bez konzervačních přísad konzistentní s nežádoucími účinky, které byly předtím hlášeny u dorzolamid–hydrochloridu a/nebo timolol–maleinátu.

Během klinických studií bylo přípravkem Cosopt (s konzervačními přísadami) léčeno celkem 1 035 pacientů. Přibližně 2,4 % všech pacientů léčbu očním roztokem přípravku Cosopt (s konzervačními přísadami) ukončilo kvůli lokálním očním nežádoucím reakcím; přibližně 1,2 % všech pacientů léčbu ukončilo kvůli lokálním nežádoucím reakcím připomínající alergii nebo hypersenzitivitu (jako je zánět víčka a konjunktivitida).

Ve srovnávací dvojité zaslepené studii s opakovanou dávkou se ukázalo, že přípravek Cosopt FREE bez konzervačních přísad má podobný profil bezpečnosti jako přípravek Cosopt (s konzervačními přísadami).

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, i timolol je absorbován do systémového oběhu. Proto může působit podobné nežádoucí účinky, jako byly zaznamenány u systémových betablokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší než u systémového podání.

Po aplikaci přípravku Cosopt FREE bez konzervačních přísad nebo jedné z jeho složek byly buď v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh popsány následující nežádoucí reakce:

[Velmi časté: (> 1/10), časté: (> 1/100, < 1/10), méně časté: (> 1/1 000, < 1/100), vzácné: (> 1/10 000, < 1/1 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit)]

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Formulace	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo**
Poruchy imunitního systému	<u>Cosopt FREE bez konzervačních přísad</u>				známky a příznaky systémových alergických reakcí, včetně angioedému, kopřivky, pruritu, vyrážky, anafylaktické reakce	

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Formulace	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo**
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				známky a příznaky systémových alergických reakcí, včetně angioedému, kopřivky, lokalizovaného a generalizovaného exantému, anafylaktické reakce	svědění
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>					hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>			deprese*	insomnie*, noční můry*, ztráta paměti	halucinace
Poruchy nervového systému	<u>Dorzolamid - hydrochlorid oční kapky, roztok</u>		bolest hlavy*		závratě*, parestezie*	
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>		bolest hlavy*	závratě*, synkopa*	parestezie*, zvýšení výskytu známek a příznaků myasthenie gravis, snížené libido*, cerebrovaskulární příhoda*, mozková ischemie	
Poruchy oka	<u>Cosopt FREE bez konzervačních přísad</u>	pálení a píchání	infekce spojivek, rozostřené vidění, eroze rohovky, svědění oka, slzení			

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Formulace	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo**
	<u>Dorzolamid</u> - <u>hydrochlorid oční kapky, roztok</u>		zánět víček*, podráždění víček*	iridocyklitida*	podráždění, včetně zarudnutí*, bolest*, šupinatění víček*, přechodná myopie (která po ukončení léčby vymizela), otok rohovky*, oční hypotonie*, odchlípení cévnatky (po filtračním zákroku)*	pocit cizího tělesa v oku
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>		známky a příznaky podráždění oka včetně blefaritidy*, keratitidy*, snížení citlivosti rohovky a pocit suchých očí*	poruchy vidění, včetně změny lomivosti světla (v některých případech v důsledku vysazení miotické léčby)*	ptóza, diplopie, odchlípnutí cévnatky po filtračním zákroku* (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití 4.4)	svědění, slzení, zarudnutí, rozostřené vidění, eroze rohovky
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				tinnitus*	
Srdeční poruchy	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>			bradykardie*	bolest na hrudi*, palpitace*, edém*, arytmie*, městnavé srdeční selhání*, srdeční zástava*, srdeční blok	atrioventrikulární blok, srdeční selhání
	<u>Dorzolamid hydrochlorid oční kapky, roztok</u>					palpitace tachykardie
Cévní poruchy	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				hypotenze*, klaudikace, Raynaudův fenomén*, syndrom studených rukou a nohou*	
	<u>Dorzolamid hydrochlorid oční kapky, roztok</u>					hypertenze

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Formulace	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo**
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Cosopt FREE bez konzervačních přísad</u>		sinusitida		dušnost, respirační selhání, rhinitida, vzácně bronchospasmus	
	<u>Dorzolamid</u> = <u>hydrochlorid oční kapky, roztok</u>				epistaxe*	dyspnoe
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>			dušnost*	bronchospasmus (převážně u pacientů s preexistující bronchospastickou chorobou)*, respirační selhání, kašel*	
Gastrointestinální poruchy	<u>Cosopt FREE bez konzervačních přísad</u>	dysgeuzie				
	<u>Dorzolamid</u> = <u>hydrochlorid oční kapky, roztok</u>		nauzea*		podráždění hrdla, sucho v ústech*	
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>			nauzea*, dyspepsie*	průjem, sucho v ústech*	dysgeuzie bolest břicha, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<u>Cosopt FREE bez konzervačních přísad</u>				kontaktní dermatitida, Stevens–Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza	
	<u>Dorzolamid</u> = <u>hydrochlorid oční kapky, roztok</u>				vyrážka*	
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				alopecie*, psoriaziformní exantém nebo exacerbace psoriázy*	kožní vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				systémový lupus erythematosus	myalgie

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Formulace	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo**
Poruchy ledvin a močových cest	<u>Cosopt FREE bez konzervačních přísad</u>			uroolithiáza		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>				Peyronieova choroba*, snížené libido	sexuální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Dorzolamid - hydrochlorid oční kapky, roztok</u>		astenie/únava *			
	<u>Timolol-maleinát oční kapky, roztok</u>			astenie/únava *		

* Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány i po uvedení přípravku Cosopt (s konzervačními přísadami) na trh.

** Další nežádoucí účinky byly pozorovány u očních betablokátorů a mohou se vyskytnout po podání přípravku Cosopt FREE bez konzervačních přísad.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Žádné údaje ohledně předávkování náhodným nebo úmyslným požitím přípravku Cosopt (s konzervačními přísadami) nebo přípravku Cosopt FREE bez konzervačních přísad u lidí nejsou k dispozici.

Příznaky

Objevily se zprávy o neúmyslném předávkování oftalmickým roztokem timolol–maleinátu s výslednými systémovými účinky podobnými účinkům, pozorovaným po systémovém podání betaadrenergických blokátorů, jako jsou závratě, bolesti hlavy, dušnost, bradykardie, bronchospasmus a srdeční zástava. Nejčastějšími známkami a příznaky, které lze očekávat po předávkování dorzolamidem, jsou porucha elektrolytické rovnováhy, vznik acidotického stavu, případně účinky na centrální nervovou soustavu.

K dispozici je pouze omezené množství informací ohledně předávkování náhodným nebo úmyslným požitím dorzolamid–hydrochloridu u člověka. Při perorálním požití byla uváděna ospalost. Při lokální aplikaci byly popsány následující účinky: nevolnost, závratě, bolesti hlavy, únava, abnormální sny a dysfagie.

Léčba

Předávkování je nutno řešit symptomaticky a podpůrnou léčbou. Je třeba sledovat koncentrace elektrolytů (zvláště draslíku) v séru a hodnoty pH krve. Studie prokázaly, že timolol se nedialyzuje snadno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiglaukotika a miotika – beta–blokátory – timolol, kombinace
ATC kód: S01ED51

Mechanismus účinku

Přípravek Cosopt FREE bez konzervačních přísad sestává ze dvou složek: dorzolamid hydrochloridu a timolol–maleinátu. Každá z těchto dvou složek snižuje zvýšený nitrooční tlak omezením tvorby komorové vody; ale dochází k tomu různým mechanismem účinku.

Dorzolamid–hydrochlorid je účinný inhibitor lidské karboanhydrázy-II. Inhibice karboanhydrázy v ciliárních procesech oka snižuje sekreci komorové tekutiny, pravděpodobně zpomalením tvorby hydrogenuhlíčitanových iontů s následným snížením transportu sodíku a tekutin. Timolol–maleinát je neselektivním blokátorem betaadrenergických receptorů. Přesný mechanismus účinku timolol–maleinátu při snižování nitroočního tlaku nebyl dosud stanoven, i když studie s použitím fluoresceinu a tomografické techniky naznačují, že hlavním účinkem by mohla být omezená tvorba komorové vody. V některých studiích však bylo pozorováno i mírné zvýšení odtoku komorových tekutin. Kombinovaný účinek těchto dvou látek vede k většímu snížení nitroočního tlaku než při samostatné aplikaci každé složky.

Po lokální aplikaci snižuje přípravek Cosopt FREE bez konzervačních přísad zvýšený nitrooční tlak bez ohledu na to, zda souvisí nebo nesouvisí s glaukomem. Zvýšený nitrooční tlak je hlavním rizikovým faktorem v patogenezi postižení optického nervu a glaukomatózní ztráty zorného pole. Tento léčivý přípravek snižuje nitrooční tlak bez běžných nežádoucích účinků miotik, jako jsou noční slepota, akomodační spasmus a pupilární konstriktce.

Farmakodynamické účinky

Klinické účinky

Byly provedeny klinické studie v délce až 15 měsíců s cílem srovnat účinek přípravku Cosopt (s konzervačními přísadami) v dávkování dvakrát denně (ráno a před spaním) na snížení nitroočního tlaku s odděleně a v kombinaci podávaným 0,5% timololem a 2,0% dorzolamidem pacientům s glaukomem nebo oční hypertenzí, u kterých byla v těchto klinických hodnoceních souběžná léčba považována za vhodnou. To zahrnovalo jak neléčené pacienty, tak pacienty nedostatečně léčené timololem v monoterapii. Před zařazením do studie byla většina pacientů léčena lokálními betablokátory v monoterapii. V analýze kombinovaných studií byl účinek přípravku Cosopt (s konzervačními přísadami) 2 × denně na snižování nitroočního tlaku větší než při monoterapii buď 2% dorzolamidem 3 × denně nebo 0,5% timololem 2 × denně. Účinek přípravku Cosopt (s konzervačními přísadami) 2 × denně na snižování nitroočního tlaku se rovnal účinku současné aplikace dorzolamidu 2 × denně a timololu 2 × denně. Účinek přípravku Cosopt (s konzervačními přísadami) 2 × denně na snižování nitroočního tlaku byl prokázán při měření v různých časových bodech přes den, přičemž tento účinek se zachoval v průběhu dlouhodobého podávání.

V dvojité zaslepené studii s paralelní kontrolní skupinou s aktivní léčbou měl u 261 pacientů se zvýšeným nitroočním tlakem ≥ 22 mmHg v jednom oku nebo v obou očích přípravek Cosopt FREE bez konzervačních přísad účinek na snížení nitroočního tlaku rovnocenný účinku přípravku Cosopt

(s konzervačními přísadami). Profil bezpečnosti přípravku Cosopt FREE bez konzervačních přísad byl podobný profilu bezpečnosti přípravku Cosopt (s konzervačními přísadami).

Pediatrická populace

Bylo provedeno tři měsíce trvající kontrolované klinické hodnocení, jehož primárním cílem bylo zdokumentování bezpečnosti 2% očního roztoku dorzolamid–hydrochloridu u dětí mladších 6 let. V této studii byl v otevřeném uspořádání přípravek Cosopt (s konzervačními přísadami) podáván 30 pacientům ve věku méně než 6 let až 2 roky nebo více, jejichž nitrooční tlak nebyl pomocí monoterapie dorzolamidem nebo timololem odpovídajícím způsobem zvládnán. Účinnost nebyla u těchto pacientů hodnocena. U této malé skupiny pacientů bylo podávání přípravku Cosopt (s konzervačními přísadami) dvakrát denně obecně dobře snášeno, přičemž 19 pacientů dokončilo celou léčebnou kúru a 11 pacientů léčbu vysadilo kvůli chirurgickému zákroku, změně medikace nebo z jiných důvodů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dorzolamid–hydrochlorid

Na rozdíl od perorálních inhibitorů karboanhydrázy umožňuje lokální aplikace dorzolamid–hydrochloridu, aby léčivá látka vyvíjela svůj účinek přímo v oku při podstatně nižších dávkách, a proto s menší systémovou expozicí. V klinických studiích to vedlo ke snížení nitroočního tlaku bez poruch acidobazické rovnováhy nebo změn v koncentracích elektrolytů, které jsou charakteristické pro perorální inhibitory karboanhydrázy.

Při lokální aplikaci se dorzolamid dostává do systémového oběhu. K vyhodnocení potenciálu k systémové inhibici karboanhydrázy po místní aplikaci byly měřeny koncentrace léčivé látky a metabolitů v červených krvinkách a v plazmě a inhibice karboanhydrázy v červených krvinkách. Při dlouhodobé aplikaci se dorzolamid hromadí v červených krvinkách v důsledku selektivní vazby na KA–II při současném zachování extrémně nízkých koncentrací léčivé látky. Mateřská léčivá látka vytváří jediný metabolit, N–desethyl, který inhibuje KA–II méně účinně než mateřská léčivá látka, ale inhibuje i méně aktivní izoenzym (KA–I). Metabolit se také hromadí v červených krvinkách, kde se primárně váže na KA–I. Dorzolamid se váže se střední intenzitou na proteiny v plazmě (přibližně z 33 %). Dorzolamid se primárně vylučuje v nezměněné podobě močí; metabolit se vylučuje močí rovněž. Po ukončení dávkování se dorzolamid vymývá z červených krvinek nelineárním způsobem; výsledkem je rychlý počáteční pokles koncentrace léčivé látky s následnou pomalejší fází vylučování s poločasem přibližně čtyř měsíců.

Pokud byl dorzolamid podáván perorálně ve snaze napodobit maximální systémovou expozici po dlouhodobé místní aplikaci do oka, bylo ustáleného stavu dosaženo do 13 týdnů. V ustáleném stavu nebyla v plazmě prakticky žádná volná léčivá látka ani metabolit; inhibice KA v červených krvinkách byla nižší, než se předpokládalo, že je nutná k farmakologickému účinku na funkci ledvin nebo dýchání. Podobné farmakokinetické účinky byly pozorovány po chronické místní aplikaci dorzolamid–hydrochloridu. Někteří starší pacienti s poškozením ledvin (odhadnutá hodnota CrCl 30–60 ml/min) vykazovali vyšší koncentrace metabolitů v červených krvinkách, tomuto nálezu však nebylo možno přiřadit žádné významné rozdíly v inhibici karboanhydrázy a z klinického hlediska významné systémové nežádoucí účinky.

Timolol–maleinát

Ve studii plazmatických koncentrací léčivé látky u šesti jedinců byla systémová expozice timololu stanovena po lokální aplikaci oftalmického roztoku timolol–maleinátu 0,5% dvakrát denně. Střední hodnota maximální plazmatické koncentrace po ranní aplikaci byla 0,46 ng/ml a po odpolední aplikaci činila 0,35 ng/ml.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Oční a systémový profil bezpečnosti jednotlivých složek je dobře doložen.

Dorzolamid

U králíků, kteří dostávali maternotoxické dávky dorzolamidu spojené s metabolickou acidózou, byly pozorovány malformace těl obratlů.

Timolol

Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinek.

Navíc nebyly u zvířat léčených lokálně dorzolamid–hydrochloridem a timolol–maleinátem v oftalmickém roztoku ani se současně aplikovaným dorzolamid–hydrochloridem a timolol–maleinátem pozorovány žádné nežádoucí účinky na oči. Studie *in vitro* a *in vivo* s každou ze složek mutagenní potenciál neprokázaly. Při terapeutických dávkách přípravku Cosopt FREE bez konzervačních přísad se proto nepředpokládá významné riziko pro bezpečnost člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hyetelosa

Mannitol (E421)

Dihydrát citronanu sodného (E331)

Hydroxid sodný (E524) pro úpravu pH

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

Přípravek Cosopt FREE nesmí být používán déle než 15 dní od prvního otevření sáčku. Po uplynutí této doby všechny nepoužité jednodávkové obaly zlikvidujte.

Otevřený jednodávkový obal po prvním použití okamžitě zlikvidujte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním fóliovém sáčku, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Cosopt FREE bez konzervačních přísad se dodává v 0,2ml jednodávkových obalech z polyethylenu o nízké hustotě ve fóliových sáčcích obsahujících 15 nebo 10 jednodávkových obalů.

Velikosti balení:

30 x 0,2 ml (2 sáčky s 15 jednodávkovými obaly nebo 3 sáčky s 10 jednodávkovými obaly)

60 x 0,2 ml (4 sáčky s 15 jednodávkovými obaly nebo 6 sáčků s 10 jednodávkovými obaly)

120 x 0,2 ml (8 sáčků s 15 jednodávkovými obaly nebo 12 sáčků s 10 jednodávkovými obaly)

Pozn. K dispozici jsou různé formy jednodávkových obalů. Viz prosím bod 6.6 s příslušnými obrázky

a pokyny k použití podle typu obalu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Otevřený obal s veškerým zbylým obsahem zlikvidujte ihned po použití.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

64/265/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 7. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 4. 5. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 9. 2023