

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. НАЗИВ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

COSOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml, капки за очи, раствор

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секој ml содржи 22,26 mg дорзоламид хидрохлорид што одговара на 20 mg дорзоламид и 6,83 mg тимолол малеат, што одговара на 5 mg тимолол.

Експииенси: Бензалкониум хлорид 0,075 mg/ml

За целосна листа на експииенси, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капки за очи, раствор

Бистар, безбоен или скоро безбоен, малку вискозен раствор, со pH вредност помеѓу 5,5 и 5,8 и осмоларност од 242-323 mOsm.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Индициран е за лекување на покачен интраокуларен притисок (IOP) кај пациенти со глауком со отворен агол или псевдоексфолијативен глауком кога локалната монотерапија со бета-блокатори не е доволна.

4.2 Дозирање и метод на давање на лекот

Дозата е една капка од COSOPT во (конјунктивалното кесе од) заболеното око/очи двапати на ден.

Ако користите и друг офталмолошки препарат за локална употреба, COSOPT и другиот препарат треба да се ставаат на растојание од најмалку десет минути.

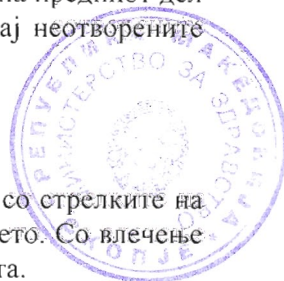
Пациентите треба да бидат информирани да ги мијат рацете пред употреба и да избегнуваат врвот од шишенцето да дојде во контакт со окото или со околните структури.

Пациентите исто така треба да бидат информирани дека растворите за очи, доколку неправилно се ракува со нив, може да се контаминираат со вообичаени бактерии за кои е познато дека предизвикуваат очни инфекции. Користењето на контаминирани раствори може да резултира во сериозни оштетувања на очите и последователно губење на видот.

Пациентите треба да бидат информирани за правилното ракување со шишињата од OCUMETER PLUS.

Инструкции за употреба

- Пред да го употребите лекот за прв пат, осигурајте се дека „сигурносната лента“ на предниот дел од шишето не е оштетена. Процепот помеѓу шишето и капачето е вообичаен кај неотворените шишиња.
- Скинете ја сигурносната лента за да го скршите запечатениот дел.
- За да го отворите шишето, одвртете го капачето со вртење како што е означено со стрелките на врвот од капачето. Не влечете го капачето директно нагоре и странично од шишето. Со влечење на капачето директно нагоре ќе се спречи правилното функционирање на капалката.
- Навалете ја главата наназад и повлечете го долниот капак малку надолу за да формирате џеб помеѓу очниот капак и окото.



- Завртете го шишето и притиснете нежно со палецот или показалецот врз „делот за притискање со прст“ сè додека не капне една капка во окоото според упатството од вашиот доктор. НЕ ДОПИРАЈТЕ ГО ОКОТО ИЛИ ОЧНИОТ КАПАК СО ВРВОТ ОД КАПАЛКАТА.
- Со примена на назолакримална оклузија или затварање на очните капаци во период од 2 минути, се редуцира системската апсорпција. Тоа може да резултира во намалување на системските несакани дејства и зголемување на локалната активност.
- Затворете го окоото за момент и притискајте го внатрешниот агол од окоото со прстот околу една минута. Тоа помага да се спречи капката да истече преку солзниот канал.
- Доколку испуштањето на капка е тешко по првото отварање, вратете го капачето на шишето и стегнете го (не престегнувајте го), а потоа отстранете го со вртење на капачето во спротивна насока како што е означено со стрелките на врвот од капачето.
- Повторете ги чекорите 4 и 5 со другото око ако тоа ви го препорачал вашиот доктор.
- Вратете го назад капачето со вртење сè додека цврсто не дојде во допир со шишето. Стрелката на левата страна од капачето мора да биде во иста линија со стрелката на левата страна од етикетата на шишето за правилно затворање. Не престегнувајте го бидејќи може да ги оштетите шишето и капачето.
- Врвот на капалката е направен да испушта по една капка; според тоа, НЕ зголемувајте го отворот на врвот од капалката.
- Откако ќе ги ставите сите дози, малку од лекот ќе остане во шишето. Тоа не треба да ве загрижува бидејќи додадена е дополнителна количина од лекот, а вие ќе ја добиете целосната количина од COSOPT која ви ја препишал вашиот доктор. Не обидувајте се да го отстраните вишокот од лек од шишето.

Педијатриска популација

Ефикасноста кај педијатриски пациенти не е утврдена.

Безбедноста кај педијатриски пациенти под 2-годишна возраст не е утврдена. (За информации во врска со безбедноста кај педијатриски пациенти на возраст ≥ 2 и < 6 години, видете го делот 5.1)

4.3 Контраиндикации

COSOPT е контраиндициран кај пациенти со:

- реактивно заболување на дишните патишта, вклучувајќи бронхијална астма или историја на бронхијална астма, или тешко хронично опструктивно белодробно заболување
- синус брадикардија, синдром на болен синус, синоатријален блок, атриовентрикуларен блок од втор или трет степен кој не е контролиран со пејсмејкер, утврдена срцева слабост, кардиоген шок
- тешко бубрежно нарушување ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) или хиперхлоремична ацидоза
- хиперсензитивност на едната или на двете активни супстанции или на кој било од ексципиентите.

Горенаведените контраиндикации се базирани на компонентите и не се единствени само за комбинацијата.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употребата

Кардиоваскуларни/респираторни реакции

Како и другите локално аплицирани офталмолошки препарати, тимолол се апсорбира системски. Поради бета-адренергичната компонента, тимолол, може да се појават истите типови на кардиоваскуларни, пулмонални или други несакани реакции кои се забележани кај системските бета-адренергични блокирачки препарати. Инциденцата на системските несакани реакции (ADRs) по локалната примена во окоото е пониска отколку кај системската примена. За да се редуцира системската апсорпција, видете го делот 4.2.

Срцеви заболувања:

Кај пациенти со кардиоваскуларни болести (пр. коронарна срцева болест, Принцметалова ангина и срцева слабост) и терапија за хипотензија со бета-блокатори потребно е критички да се процени и треба да се земе предвид и терапија со други активни супстанции. Пациентите со кардиоваскуларни болести треба да бидат надгледувани за знаци на влошување на овие болести и за несакани реакции.

Поради негативното влијание врз времето на спроводливост, бета-блокаторите треба единствено да се даваат претпазливо на пациенти со срцева блокада од прв степен.

Васкуларни заболувања:

Пациентите со тешки периферни циркулаторни пореметувања/заболувања (т.е. тешки форми на Рејндова болест или Рејндов синдром) треба да бидат претпазливо третирани.

Респираторни заболувања:

Биле пријавени респираторни реакции, вклучувајќи и смрт поради бронхоспазам кај пациенти со астма по давањето на некои офталмолошки бета-блокатори.

COSOPT треба претпазливо да се употребува кај пациенти со слаба/умерена хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ) и единствено ако потенцијалната корист е поголема од потенцијалниот ризик.

Нарушување на црниот дроб

Овој лек не е проучуван кај пациенти со нарушување на црниот дроб и според тоа треба претпазливо да се применува кај нив.

Имунологија и хиперсензитивност

Како и кај другите локално аплицирани офталмолошки препарати, овој лек може да се апсорбира системски. Дорзоламид содржи сулфонамидна група, што исто се појавува кај сулфонамидите. Според тоа, истите видови на несакани реакции кои се сретнуваат кај системската администрација на сулфонамидите може да се јават и кај локалната администрација, вклучувајќи и сериозни реакции како што е Стивенс-Джонсов синдром и токсична епидермална некролиза. Доколку се појават знаци на сериозни реакции или хиперсензитивност, прекинете ја употребата на овој препарат.

Кај овој лек биле забележани локални несакани дејства на очите, слични на оние кои се забележани кај капките за очи само со дорзоламид хидрохлорид. Доколку се појават такви реакции, треба да се земе предвид прекин на овој лек.

Додека земаат бета-блокатори, пациентите со историја на атопија или историја на тешки анафилактички реакции на разни видови алергени може повеќе да реагираат на повторените предизвици со таквите алергени и може да не реагираат на вообичаената доза на адреналин кој се користи во терапијата за анафилактички реакции.

Истовремена терапија

Ефектот врз интраокуларниот притисок или познатите ефекти на системските бета-блокатори може да се засилат кога тимолол им се дава на пациенти кои веќе примаат системски бета-блокаторен препарат. Реакцијата на овие пациенти треба внимателно да се следи. Не се препорачува употреба на два локални бета-адренергични блокаторни препарати (видете го делот 4.5).

Не се препорачува употреба на дорзоламид и перорални инхибитори на карбонска анхидраза.

Повлекување на терапијата

Како и кај системските бета-блокатори, доколку е потребен прекин на офталмолошкиот тимолол кај пациенти со коронарна срцева болест, терапијата треба постепено да се повлекува.

Дополнителни ефекти на бета-блокада

Хипогликемија/дијабетес:



Бета-блокаторите треба претпазливо да им се даваат на пациенти кои се подложни на спонтана хипогликемија или на пациенти со лабилен дијабетес, бидејќи бета-блокаторите може да ги прикријат знаците и симптомите на акутна хипогликемија.

Бета-блокаторите може исто така да ги прикријат знаците на хипертироидизам. Ненадејното повлекување на терапијата со бета-блокатори може да го забрза влошувањето на симптомите.

Корнеални болести

Офталмолошките бета-блокатори може да предизвикаат сувост на очите. Пациентите со корнеални болести треба претпазливо да бидат третирани.

Хируршка анестезија

Бета-блокаторните офталмолошки препарати може да ги блокираат системските ефекти на бета-агонист, пр. на адреналин. Анестезиологот треба да биде информиран кога пациентот прима тимолол.

Терапијата со бета-блокатори може да ги влоши симптомите на мијастенија гравис.

Дополнителни ефекти на инхибицијата на карбонска анхидраза

Терапијата со перорални инхибитори на карбонска анхидраза се поврзува со уролитијаза како резултат на киселинско-базни пореметувања, особено кај пациенти со претходна историја на камен во бубрезите. Иако не се забележани киселинско-базни нарушувања со овој медицински производ, пријавени се ретки случаи на уролитијаза. Бидејќи COSOPT содржи инхибитор на карбонска анхидраза за локална примена, кој се апсорбира системски, пациентите со претходна историја на камен во бубрезите може да бидат изложени на зголемен ризик од уролитијаза додека го употребуваат овој лек.

Друго

Лекувањето на пациентите со акутен глауком со затворен агол бара терапевтски интервенции дополнителни на очните хипотензивни препарати. Овој лек не е проучуван кај пациенти со акутен глауком со затворен агол.

Корнеален едем и неповратна корнеална декомпензација се пријавени кај пациенти со претходно постоечки хронични корнеални недостатоци и/или историја на интраокуларна операција додека бил употребуван дорзоламид. Постои зголемен потенцијал за развој на корнеален едем кај пациенти со мал број на ендотелни клетки. Треба да се применат мерки на претпазливост кога COSOPT се препишува на овие групи на пациенти.

Хороидално одлепување е пријавено при администрација на терапии со супресори на очната водичка (пр. тимолол, ацетазоламид) по филтрациски процедури.

Како и при употребата на други лекови против глауком, кај некои пациенти била пријавена намалена реакција кон офталмолошки тимолол малеат по пролонгирана терапија. Сепак, во клиничките студии во кои биле следени 164 пациенти за најмалку три години, не била забележана значителна разлика во средниот интраокуларен притисок по првичната стабилизација.

Употреба со контактни леќи

Овој лек содржи конзерванс бензалкониум хлорид, кој може да предизвика иритација на очите. Отстранете ги контактните леќи пред примената и почекајте најмалку 15 минути пред повторното да ги ставите. Познато е дека бензалкониум хлорид ги обезбодува меките контактни леќи.

Педијатриска популација

Видете го делот 5.1.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Не се спроведени специфични студии за интеракција со лекови за COSOPT.



Во клиничките студии, овој лек бил употребуван истовремено со следните системски лекови без докази за негативни интеракции: АСЕ-инхибитори, блокатори на калциумови канали, диуретици, нестероидни антиинфламаторни лекови вклучувајќи аспирин, хормони (пр. естроген, инсулин, тироксин).

Постои потенцијал за адитивни ефекти кои резултираат во хипотензија и/или изразена брадикардија при истовремена администрација на раствор на офталмолошки бета-блокатори со перорални блокатори на калциумови канали, катехоламин-исцрпувачки лекови или бета-адренергични блокирачки препарати, антиаритмици (вклучувајќи амиодарон), дигиталис гликозиди, парасимпатомиметици, гванетидин, наркотици и инхибитори на моноамино оксидаза (MAO).

Засилената системска бета-блокада (пр. намалена работа на срцето, депресија) е пријавена за време на комбиниран третман со CYP2D6 инхибитори (пр. кинидин, флуоксетин, пароксетин) и тимолол.

Иако COSOPT самостојно има мал ефект или никаков врз големината на зеницата, повремено е пријавувана мидријаза која резултира од истовремена употреба на офталмолошки бета-блокатори и адреналин (епинефрин).

Бета-блокаторите може да го зголемат хипогликемичкиот ефект на антидијабетските препарати.

Пероралните бета-адренергични блокирачки препарати може да ја влошат повратената хипертензија до која може да дојде по повлекувањето на клонидинот.

4.6 Фертилност, бременост и лактација

Употреба за време на бременост

COSOPT не треба да се употребува за време на бременост.

Дорзоламид

Нема достапни адекватни клинички податоци за изложеност во бременоста. Кај зајаци, дорзоламид предизвикува тератогени ефекти при матернотоксични дози (видете го делот 5.3).

Тимолол

Нема адекватни податоци за употребата на тимолол кај бремени жени. Тимолол не треба да се употребува за време на бременоста освен ако е очигледно неопходен. За да се редуцира системската апсорпција, видете го делот 4.2.

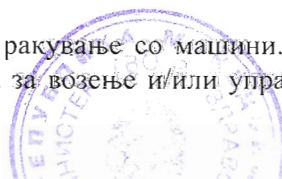
Епидемиолошките студии не покажале малформативни ефекти, но покажале ризик од интраутерна ретардација во растот кога бета-блокаторите се администрираат перорално. Дополнително на тоа, знаци и симптоми на бета-блокада (пр. брадикардија, хипотензија, респираторен дистрес и хипогликемија) се забележани кај новороденчиња при администрација на бета-блокатори до породувањето. Доколку овој медицински производ се применува до породувањето, новороденчето треба да биде внимателно следено во текот на првите денови од живот.

Употреба за време на лактација

Не се знае дали дорзоламид се излачува во хуманото млеко. Кај стаорци во лактација кои примале дорзоламид, било забележано намалување на телесната тежина на потомството. Бета-блокаторите се излачуваат во мајчиното млеко. Сепак, при терапевтските дози на тимолол во капките за очи нема веројатност дека доволни количини ќе бидат присутни во мајчиното млеко за да создадат клинички симптоми на бета-блокада кај бебиња. За да се намали системската апсорпција, видете го делот 4.2. Ако третманот со COSOPT е потребен, тогаш доењето не се препорачува.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Не се направени студии за ефектите врз способноста за возење и ракување со машини. Можните несакани дејства како заматен вид може да влијаат на способноста за возење и/или управување со машини кај некои пациенти.



4.8 Несакани дејства

Во клиничките студии за COSOPT забележаните несакани реакции се конзистентни со оние кои биле претходно пријавени со дорзоламид хидрохлорид и/или тимолол малеат.

Во текот на клиничките студии, 1035 пациенти биле третирани со COSOPT. Приближно 2,4% од сите пациенти ја прекинале терапијата со овој медицински производ поради локалните очни несакани реакции, приближно 1,2% од сите пациенти прекинале поради локални несакани реакции слични на алергија или хиперсензитивност (како што е воспаление на очните капаци и конјунктивитис).

Следните несакани реакции се пријавени со COSOPT или со една од неговите компоненти било за време на клиничките испитувања или за време на постмаркетиншките искуства:

Како и другите локално аплицирани офталмолошки лекови, тимолол се апсорбира во системската циркулација. Тоа може да предизвика слични несакани ефекти како кај системските бета-блокачки препарати. Инциденцата на системски несакани реакции (ADRs) по локалната офталмолошка администрација е пониска отколку кај системската администрација.

[Многу чести: ($\geq 1/10$), Вообичаени: ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), Невообичаени: ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), и Ретки: ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), Непознати (не може да се проценат од достапните податоци)]

Системска класификација на органи (MedDRA)	Формулација	Многу чести	Вообичаени	Невообичаени	Ретки	Непознати**
Нарушувања на имунолошкиот систем	COSOPT				знаци и симптоми на системски алергиски реакции, вклучувајќи ангиоедем, уртикарија, пруритус, исип, анафилакса	
	Тимолол малеат капки за очи, раствор				знаци и симптоми на алергиски реакции, вклучувајќи ангиоедем, уртикарија, локализиран и генерализиран исип, анафилакса	пруритус
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Тимолол малеат капки за очи, раствор					хипогликемија
Психијатриски нарушувања	Тимолол малеат капки за очи, раствор			депресија*	несоница*, кошмари*, губење на памтењето,	
Нарушувања на нервниот систем	Дорзоламид хидрохлорид капки за очи, раствор		главоболка*		зашеметеност*, парестезија*	
	Тимолол малеат капки за очи, раствор		главоболка*	зашеметеност*, синкопа*	парестезија*, зголемени знаци и симптоми на мијастенија гравис, намалено либидо*, цереброваскуларни случаи*, церебрална исхемија	
Нарушувања на очите	COSOPT	жарење и боцкање	конјунктивална инјекција,			

			заматен вид, корнеална ерозија, јадеж на очите, солзење			
	<u>Дорзоламид</u> <u>хидрохлорид</u> <u>капки за очи,</u> <u>раствор</u>		воспаление на очните капаци*, иритација на очните капаци*	иридоциклитис*	иритација вклучувајќи црвенило*, болка*, лупење на очните капаци*, минлива миопија (која исчезнува по прекин на терапијата), корнеален едем*, окуларна хипотонија*, одлепување на хороидеата (по филтрациска операција)*	
	<u>Тимолол</u> <u>малеат капки</u> <u>за очи,</u> <u>раствор</u>		знаци и симптоми на очна иритација вклучувајќи блефаритис*, кератитис*, намалена корнеална сензитивност и суви очи*	визуелни пореметувања вклучувајќи рефракторни промени (поради повлекување од миотична терапија во некои случаи)*	птоза, диплопија, одлепување на хороидеата по филтрациска операција* (видете Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употребата 4.4)	јадеж, солзење, црвенило, заматен вид, корнеална ерозија
Нарушувања на ушите и лабиринтот	<u>Тимолол</u> <u>малеат капки</u> <u>за очи,</u> <u>раствор</u>				тинитус*	
Срцеви нарушувања	<u>Тимолол</u> <u>малеат капки</u> <u>за очи,</u> <u>раствор</u>			брадикардија*	болка во градите*, палпитации*, едем*, аритмија*, конгестивна срцева слабост*, срцев удар*, блокада на срцевата работа*	атриовентрикуларна блокада, срцева слабост
Васкуларни нарушувања	<u>Тимолол</u> <u>малеат капки</u> <u>за очи,</u> <u>раствор</u>				хипотензија*, клаудикација, Рејновов феномен*, студени раце и стапала*	
Респираторни, торакални и медиастинални нарушувања	<u>COSOPT</u>		синуситис		недостаток на здив, респираторна слабост, ринитис, ретко bronхоспазам	
	<u>Дорзоламид</u> <u>хидрохлорид</u> <u>капки за очи,</u> <u>раствор</u>				епистакса*	
	<u>Тимолол</u> <u>малеат капки</u> <u>за очи,</u> <u>раствор</u>			диспнеја*	bronхоспазам (претежно кај пациенти со претходно постоечка bronхоспастичка болест)*, респираторна слабост, кашлица*	
Гастроинтести- нални нарушувања	<u>COSOPT</u>	дисгеузија				



	<u>Дорзоламид</u> <u>хидрохлорид</u> <u>капки за очи,</u> <u>раствор</u>		гадење*		иритација на грлото, сува уста*	
	<u>Тимолол</u> <u>малеат капки</u> <u>за очи,</u> <u>раствор</u>			гадење*, диспепсија*	дијареа, сува уста*,	дисгеузија, абдоминална болка, повраќање.
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	<u>COSOPT</u>				контактен дерматитис, Стивенс-Џонсонов синдром, токсична епидермална некролиза	
	<u>Дорзоламид</u> <u>хидрохлорид</u> <u>капки за очи,</u> <u>раствор</u>				исип*	
	<u>Тимолол</u> <u>малеат капки</u> <u>за очи,</u> <u>раствор</u>				алопеција*, псоријазен исип или егзацербација на псоријазата*	исип по кожата
Нарушувања на мускулноскелетното и сврзното ткиво	<u>Тимолол</u> <u>малеат капки</u> <u>за очи,</u> <u>раствор</u>				системски лупус еритематозус,	мијалгија
Бубрежни и уринарни нарушувања	<u>COSOPT</u>			уролитијаза		
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката	<u>Тимолол</u> <u>малеат капки</u> <u>за очи,</u> <u>раствор</u>				Пејронијева болест*, намалено либидо	сексуална дисфункција,
Општи нарушувања и состојби на местото на давање на лекот	<u>Дорзоламид</u> <u>хидрохлорид</u> <u>капки за очи,</u> <u>раствор</u>		астенија/ замор*			
	<u>Тимолол</u> <u>малеат капки</u> <u>за очи,</u> <u>раствор</u>			астенија/ замор*		

*Овие несакани реакции биле исто така забележани и кај COSOPT во текот на постмаркетиншките искуства.

**Дополнителни несакани реакции се забележани кај офталмолошките бета-блокатори, а може потенцијално да се појават и кај COSOPT.

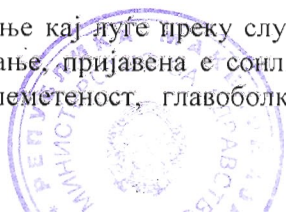
4.9 Предозирање

Нема достапни податоци за предозирање кај луѓе преку случајна или намерна ингестија на COSOPT.

Симптоми

Имало пријавувања на ненамерно предозирање со офталмолошки раствор на тимолол малеат кои резултирале во системски ефекти слични на оние забележани кај системски бета-адренергични блокирачки препарати, како што се зашеметеност, главоболка, недостаток на здив, брадикардија, бронхоспазам и срцев удар. Највообичаените знаци и симптоми кои може да се очекуваат при предозирање со дорзоламид се електролитен дисбаланс, развој на ацидозна состојба, а можни се и ефекти врз централниот нервен систем.

Само ограничени информации се достапни во поглед на предозирање кај луѓе преку случајна или намерна ингестија на дорзоламид хидрохлорид. Со орално внесување, пријавена е сонливост. Со локална апликација се пријавени следните ефекти: гадење, зашеметеност, главоболка, замор, абнормални соништа и дисфагија.



1/4

Третман

Третманот треба да биде симптоматски и супортивен. Нивоата на серумските електролити (особено на калиум) и рН нивоата на крвта треба да се надгледуваат. Студиите покажале дека тимолол не се дијализира лесно.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски особености

Фармакотерапевтска група: Антиглауком препарати и миотици, бета блокаторски препарати, тимолол, комбинации, АТС код: S01ED51

Механизам на дејство

COSOPT е составен од две компоненти: дорзоламид хидрохлорид и тимолол малеат. Секоја од овие две компоненти го намалува покачениот интраокуларен притисок преку редуцирање на секрецијата на очната водичка, но тоа го прави со различни механизми на дејство.

Дорзоламид хидрохлорид е моќен инхибитор на хуманата карбонска анхидраза II. Инхибицијата на карбонска анхидраза во цилијарните процеси на окото ја намалува секрецијата на очната водичка, веројатно преку забавување на формирањето на бикарбонатни јони со последователна редукција на транспортот на натриум и течности. Тимолол малеат е неселективен блокаторски препарат на бета-адренергични рецептори. Прецизниот механизам на дејство на тимолол малеат во намалувањето на интраокуларниот притисок не е јасно утврден во овој момент, иако една флуоресцеинска студија и тонографските студии индицираат дека претежното дејство може да е поврзано со намалено создавање на очната водичка. Сепак, во некои студии било исто така забележано и мало зголемување во олеснување на истекувањето. Комбинираниот ефект од овие два препарати резултира во дополнително намалување на интраокуларниот притисок (ИОП) во споредба со поединечната примена на секоја од компонентите.

По локалната администрација, овој медицински производ го намалува покачениот интраокуларен притисок, без разлика дали е или не е поврзан со глауком. Покачениот интраокуларен притисок е главен фактор на ризик во патогенезата на оштетувањето на оптичкиот нерв и глаукоматозно губење на видното поле. Овој лек го намалува интраокуларниот притисок без вообичаените несакани ефекти од миотиците како што се ноќно слепило, акомодативен спазам и собирање на зениците.

Фармакодинамски ефекти

Клинички ефекти

Клиничките студии со времетраење до 15 месеци биле спроведени за да се спореди ефектот на намалувањето на ИОП на COSOPT b.i.d. (дозиран наутро и навечер) со индивидуално и истовремено давање на 0,5% тимолол и 2,0% дорзоламид кај пациенти со глауком или очен притисок за кои придружната терапија се сметала за соодветна во испитувањата. Ова ги вклучувало и нетретирани пациенти и пациентите неадекватно контролирани со монотерапија од тимолол. Поголемиот дел од пациентите биле третирани со локална монотерапија на бета-блокатор пред вклучувањето во студијата. При анализа на комбинираниите студии, ефектот на намалување на ИОП на COSOPT b.i.d. бил поголем од монотерапијата било со 2,0 % дорзоламид t.i.d. или 0,5 % тимолол b.i.d. Ефектот на COSOPT b.i.d. врз намалувањето на ИОП беше еквивалентен на тој на истовремената терапија со дорзоламид b.i.d. и тимолол b.i.d. Ефектот на COSOPT b.i.d. врз намалувањето на ИОП бил демонстриран при мерење во различни временски точки во текот на целиот ден и овој ефект бил одржан при администрација во подолг временски период.

Педијатриска популација

Спроведена е 3-месечна контролирана студија, со примарна цел за документирање на безбедноста на офталмолошки раствор од 2% дорзоламид хидрохлорид кај деца под 6-годишна возраст. Во оваа студија, 30 пациенти под 6-годишна возраст и постари или еднакви на 2-годишна возраст, чиј ИОП не бил адекватно контролиран со монотерапија со дорзоламид или тимолол примале COSOPT во фаза од отворен тип. Ефикасноста кај овие пациенти не е утврдена. Кај оваа мала група на пациенти,

двапати дневното администрирање на COSOPT било генерално добро поднесувано кај 19 пациенти кои го завршиле периодот на третман и 11 пациенти кои прекинале поради операција, промена на лек или од други причини.

5.2 Фармакокинетички особености

Дорзоламид хидрохлорид

За разлика од пероралните инхибитори на карбонска анхидраза, локалната администрација на дорзоламид хидрохлорид овозможува активната супстанција да ги покаже ефектите директно во окото при значително пониски дози и притоа со помала системска изложеност. Во клиничките испитувања, ова резултирало во намалување на ИОП без киселинско-базни нарушувања или промени во електролитните карактеристики на пероралните инхибитори на карбонска анхидраза.

Кога се аплицира локално, дорзоламид ја достигнува системската циркулација. За да се процени потенцијалот за системска инхибиција на карбонска анхидраза по локалната администрација, биле мерени активната супстанција и метаболитните концентрации во црвените крвни клетки (RBCs) и плазмата, како и инхибицијата на карбонска анхидраза во RBCs. Дорзоламид се акумулира во RBCs за време на хроничното дозирање како резултат на селективното врзување со CA-II, додека се одржуваат екстремно ниски концентрации на слободна активна супстанција во плазмата. Матичната активна супстанција формира единечен N-дезетил метаболит кој го инхибира CA-II со помала јачина отколку матичната активна супстанција, но исто така го инхибира помалку активниот изоензим (CA-I). Метаболитот исто така се акумулира во RBCs каде се врзува првенствено со CA-I. Дорзоламид умерено се врзува со протеините во плазмата (приближно 33%). Дорзоламид примарно се излучува непроменет во урината; метаболитот исто така се излучува во урината. По завршување на дозирањето, дорзоламидот нелинеарно се отстранува од RBCs, резултирајќи во брзо опаѓање на концентрацијата на активната супстанција на почетокот, проследено со побавна фаза на елиминирање со полуживот од околу четири месеци.

Кога дорзоламид бил даван орално за да ја симулира максималната системска изложеност по долготрајна локална окуларна администрација, стабилна состојба била постигната во рок од 13 недели. При стабилна состојба, практично немало слободна активна супстанција или метаболит во плазмата; CA инхибицијата во RBCs била помала од таа што била очекувана како неопходна за фармаколошки ефект врз бубрежната функција или дишењето. Слични фармакокинетички резултати биле забележани по хронична, локална администрацијата на дорзоламид. Сепак, некои постари пациенти со бубрежни оштетувања (проценет CrCl 30-60 ml/мин) имале повисоки концентрации на метаболит во RBCs, но немало значителни разлики во инхибицијата на карбонска анхидраза и немало клинички значителни системски несакани дејства кои се директно припишани на овој наод.

Тимолол малеат

Во студија за концентрацијата на активните супстанции во плазмата кај шест субјекти, системската изложеност на тимолол била одредена по локална администрација на офталмолошкиот раствор од тимолол малеат 0,5% двапати дневно. Средната вредност на горната граница на концентрација во плазмата по утринското дозирање била 0,46 ng/ml, а по попладневното дозирање била 0,35 ng/ml.

5.3 Претклинички безбедносни податоци

Окуларниот и системскиот безбедносен профил на поединечните компоненти е добро утврден.

Дорзоламид

Кај зајаци на кои им биле дадени матернотоксични дози на дорзоламид поврзани со метаболитичка ацидоза, биле забележани малформации на пршленските тела.

Тимолол

Студиите кај животни не покажале тератоген ефект.

Понатаму, не биле пријавени окуларни несакани дејства кај животни локално третирани со дорзоламид хидрохлорид и офталмолошки раствор од тимолол малеат или со истовремено администрирани дорзоламид хидрохлорид и тимолол малеат. *In vitro* и *in vivo* студиите со секоја од компонентите не покажале мутаген потенцијал. Според тоа, не се очекуваат никакви позначителни



ризици за човечката безбедност при терапевтските дози на COSOPT.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Бензалкониум хлорид, Хидроксиетил целулоза, Манитол (E421), Натриум цитрат (E331), Натриум хидроксид (E524) за прилагодување на pH вредноста и Вода за инјекции

6.2 Некомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

2 години.

COSOPT не треба да се употребува подолго од 28 дена по првото отварање на шишенцето.

6.4 Посебни мерки на претпазливост за чување

За овој медицински производ не се потребни специјални температурни услови за чување. Чувајте го шишето во надворешната картонска кутија за да го заштитите од светлина.

6.5 Природа и содржина на шишенцето

Офталмолошката капалка OCUMETER Plus се состои од просирен, полиетиленски сад со голема густина, со запечатен врв на капалката, флексибилна странична област со жлебови која се притиска за да ги испушта капките и склоп за капачето од 2 дела. Механизмот за капачето од 2 дела го продупчува запечатениот врв на капалката при првата употреба, а потоа ги закочува заедно за да се овозможи по една капка во периодот на употреба. Доказ за неотпечатеност е овозможен преку безбедносната лента на етикетата од шишенцето. Офталмолошката капалка OCUMETER Plus содржи 5 ml раствор.

COSOPT е достапен во единечно пакување од 5 ml

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување

Нема посебни барања.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛИ

Laboratories Merck, Sharp & Dohme-Chibret, Route de marsat-Riom, 63963 Clermont-Ferrand Cedex 9,
Мирабел, Франција и
Merck, Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN, Харлем, Холандија

8. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Претставништво ШЕРИНГ-ПЛАУ ЦЕАГ Скопје
ул. Орце Николов бр. 75, 1000 Скопје

9. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПРОМЕТ

11. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ



11