

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Cosopt® bez konzervansa, 5 mg/mL + 20 mg/mL, kapi za oči, rastvor

INN: timolol/dorzolamid

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedan mL rastvora sadrži 6,83 mg timolol-maleata, što odgovara 5 mg timolola i 22,26 mg dorzolamid-hidroklorida, što odgovara 20 mg dorzolamida.

Jedna kap (približno 0,03 mL) sadrži približno 0,15 mg timolola i 0,6 mg dorzolamida.  
Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Kapi za oči, rastvor.

Bistar, bezbojan do skoro bezbojan, slabo viskoznan rastvor praktično bez vidljivih čestica.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Ovaj lek je indikovano u lečenju povišenog intraokularnog pritiska (IOP) kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla ili pseudoeksfolijativnim glaukomom kada lokalna monoterapija beta-blokatorom nije dovoljna.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### Doziranje

Doza leka Cosopt bez konzervansa je jedna kap u konjunktivalnu kesicu obolelog oka/očiju dva puta dnevno.

Ako se koristi još neki oftalmološki preparat za lokalnu primenu, upotrebu leka Cosopt bez konzervansa i drugog leka treba vremenski razdvojiti najmanje deset minuta.

Ovaj lek je sterilni rastvor koji ne sadrži konzervans.

Pacijente treba savetovati da operu ruke pre upotrebe leka i da izbegavaju kontakt bočice sa okom ili okolnim strukturama, jer bi ovo moglo dovesti do povrede oka (pogledati uputstvo za upotrebu).

Pacijentima takođe treba objasniti da se rastvori za oftalmološku primenu, ako se njima ne rukuje na pravilan način, mogu kontaminirati patogenim bakterijama za koje se zna da izazivaju infekcije oka. Posle upotrebe kontaminiranih rastvora može doći do ozbiljnih oštećenja oka i, kao posledica toga, gubitka vida.

Kada se koristi nazolakrimalna okluzija ili se očni kapci drže zatvoreni 2 minuta, sistemska resorpcija leka se smanjuje. Ovo može dovesti do smanjenja sistemskih neželjenih reakcija i povećanja lokalne aktivnosti.

#### *Pedijatrijska populacija*

Efikasnost kod pedijatrijskih pacijenata nije ustanovljena.

Bezbednost leka kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 2 godine nije ustanovljena (trenutno dostupni podaci koji se odnose na bezbednost leka kod dece uzrasta  $\geq 2$  do  $< 6$  godina navedeni su u odeljku 5.1).

#### Uputstvo za upotrebu

Pacijente treba uputiti kako da pravilno koriste multidozni kontejner. Molimo da pogledate odeljak 6.6 sa uputstvima za upotrebu.

### **4.3. Kontraindikacije**

Lek Cosopt bez konzervansa je kontraindikovano kod pacijenata koji imaju:

- reaktivna oboljenja disajnih puteva, uključujući bronhijalnu astmu ili bronhijalnu astmu u anamnezi, ili ozbiljnu hroničnu opstruktivnu bolest pluća;
- sinusnu bradikardiju, sindrom bolesnog sinusa, sinoatrijalni blok, atrioventrikularni blok drugog ili trećeg stepena koji nije kontrolisan pejsmejkerom, manifestna srčana insuficijencija, kardiogeni šok
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina  $< 30$  mL/min) ili hiperhloremijska acidozu
- preosetljivost na jednu ili obe aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka, navedenih u odeljku 6.1.

Navedene kontraindikacije su zasnovane na pojedinačnim sastojcima leka, a ne na njihovoj kombinaciji.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Kardiovaskularne/respiratorne reakcije

Kao i drugi oftalmološki lekovi za lokalnu primenu, timolol može da se resorbuje sistemski. Zbog prisustva timolola koji pripada grupi beta-adrenergičkih lekova, može da dođe do pojave iste vrste kardiovaskularnih, pulmonalnih i drugih neželjenih reakcija koje su zabeležene kod primene sistemskih beta-adrenergičkih blokatora. Incidenca sistemskih neželjenih reakcija nakon okularne upotrebe manja je nego nakon sistemske primene. Videti odeljak 4.2 za podatke o smanjivanju sistemske apsorpcije.

#### *Kardiološki poremećaji:*

Kod pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima (na primer, koronarna bolest srca, Prinzmetalova angina i srčana insuficijencija) i hipotenzijom potrebno je da se ozbiljno proceni da li treba davati terapiju beta-blokatorima i da se razmotri primena nekih drugih aktivnih supstanci. Pacijente sa kardiovaskularnim bolestima treba stalno nadgledati da bi se uočili znaci pogoršanja ovih bolesti, kao i znaci neželjenih reakcija.

Beta blokatori se moraju davati uz oprez pacijentima sa srčanim blokom prvog stepena, zbog njihovog negativnog efekta na vreme provodljivosti.

#### *Vaskularni poremećaji:*

Pacijente sa ozbiljnim poremećajima/bolestima periferne cirkulacije (na primer, teški oblici Rejnoove bolesti ili Rejnoovog sindroma) treba lečiti uz oprez.

#### *Respiratorni poremećaji:*

Nakon primene nekih oftalmoloških beta-blokatora zabeleženi su slučajevi neželjenih reakcija na respiratorni sistem, uključujući smrtni ishod usled bronhospazma kod pacijenata sa astmom.

Lek Cosopt bez konzervansa treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa blagom/umerenom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP), i to samo u situacijama kada je moguća korist od primene terapije veća od mogućeg rizika.

### Oštećenje funkcije jetre

Lek Cosopt bez konzervansa nije ispitivan kod pacijenata koji imaju oštećenje funkcije jetre, pa ga treba pažljivo upotrebljavati kod ovih pacijenata.

### Imunologija i preosetljivost

Kao i drugi oftalmološki lekovi za lokalnu primenu, i dorzolamid se može resorbovati sistemski. Dorzolamid sadrži sulfonamidsku grupu koja se takođe nalazi i kod sulfonamida. Stoga se, nakon primene ovog leka, mogu očekivati iste neželjene reakcije kao i posle sistemske primene sulfonamida, uključujući i ozbiljne neželjene reakcije kao što je *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Ukoliko se pojave znaci ozbiljnih reakcija ili znaci preosetljivosti treba prekinuti upotrebu ovog leka.

Lokalne neželjene reakcije na oko, koje su slične neželjenim reakcijama zabeleženim kod upotrebe dorzolamid-hidrohlorid kapi za oči, uočene su posle primene leka Cosopt bez konzervansa. Ako dođe do takvih reakcija treba razmotriti prekid terapije lekom Cosopt bez konzervansa.

U toku terapije beta blokatorima pacijenti koji su imali atopiju ili pacijenti koji su imali teške anafilaktičke reakcije na različite alergene mogu jače da reaguju na ponovljenu izloženost tim alergenima. Može se desiti da ovi pacijenti ne reaguju na uobičajene doze adrenalina koje se koriste u lečenju anafilaktičkih reakcija.

### Istovremena terapija

Uticaj na intraokularni pritisak ili poznati efekti sistemske beta-blokade mogu da se pojačaju kada se timolol daje pacijentima koji već primaju neki sistemski beta-blokator. Odgovor ovih pacijenata na terapiju treba pažljivo da se prati. Ne preporučuje se istovremena upotreba dva beta-adrenergička blokatora za lokalnu primenu (videti odeljak 4.5).

Ne preporučuje se istovremena upotreba dorzolamida i oralnih inhibitora karboanhidraze.

### Obustavljanje terapije

Kao i kod sistemske primene beta blokatora, ako je neophodan prekid terapije timololom za okularnu upotrebu kod pacijenata koji imaju koronarnu bolest srca, terapiju treba postepeno obustaviti.

### Dodatni efekti beta blokatora

#### *Hipoglikemija/dijabetes*

Beta-blokatori treba da se primenjuju uz oprez kod pacijenata koji su podložni nastanku spontane hipoglikemije, ili kod pacijenata sa nestabilnim dijabetesom zato što beta-blokatori mogu da maskiraju znake i simptome akutne hipoglikemije.

Terapija beta blokatorima može da maskira neke simptome hipertiroidizma. Nagli prekid terapije beta blokatorima može da ubrza pogoršanje simptoma.

#### *Oboljenje rožnjače (kornee)*

Beta-blokatori za okularnu upotrebu mogu da izazovu suvoću očiju. Pacijente sa oboljenjima kornee treba lečiti uz oprez.

#### *Hirurška anestezija*

Beta-blokatori za okularnu upotrebu mogu da blokiraju sistemske efekte beta-agonista, na primer, adrenalina. Anesteziolog mora da bude informisan o tome da pacijent upotrebljava timolol.

Terapija beta blokatorima može da pogorša simptome miastenije gravis.

#### Dodatni efekti inhibicije karboanhidraze

Terapija oralnim inhibitorima karboanhidraze praćena je urolitijazom kao rezultat poremećaja acido-bazne ravnoteže, a posebno kod pacijenata koji su prethodno imali kamen u bubregu. Iako nisu zabeleženi poremećaji acido-bazne ravnoteže nakon primene leka Cosopt (formulacija sa konzervansom), retko je prijavljivana urolitijaza. S obzirom na to da Cosopt bez konzervansa sadrži inhibitor karboanhidraze za okularnu primenu, koji se sistemski resorbuje, kod pacijenata koji su prethodno imali kamen u bubregu može da postoji povećani rizik za nastanak urolitijaze u toku primene leka Cosopt bez konzervansa.

#### Ostalo

Lečenje pacijenata koji imaju akutni glaukom zatvorenog ugla, pored primene okularnih hipotenzivnih lekova, zahteva i druge terapijske mere. Lek Cosopt bez konzervansa nije ispitivan kod pacijenata koji imaju akutni glaukom zatvorenog ugla.

Edem rožnjače i ireverzibilna kornealna dekompenzacija opisani su kod pacijenata koji su prethodno imali hronična kornealna oštećenja i/ili intraokularnu hiruršku intervenciju u vreme kada su koristili dorzolamid. Kod pacijenata sa malim brojem endotelних ćelija postoji veća mogućnost za pojavu kornealnog edema. Kod ovih pacijenata treba pažljivo upotrebljavati lek Cosopt bez konzervansa.

Odvajanje horoidee (ablacija sudovnjače) je zabeleženo kod primene terapije kojom se smanjuje stvaranje očne vodice (npr. timolol, acetazolamid) nakon sprovedenih procedura filtracije.

Kao i posle primene drugih lekova za lečenje glaukoma, kod nekih pacijenata opisan je slabiji odgovor na preparate timolol-maleata za okularnu primenu posle dugotrajne terapije. Međutim, u kliničkim ispitivanjima na 164 pacijenta, koji su praćeni najmanje tri godine, nije bilo značajnih razlika u srednjoj vrednosti intraokularnog pritiska posle njegove inicijalne stabilizacije.

Pacijenti sa istorijom kontaktne preosetljivosti na srebro ne bi smeli da koriste ovaj lek, jer dozirane kapi mogu sadržati srebro u tragovima iz kontejnera.

#### Upotreba kontaktnih sočiva

Lek Cosopt bez konzervansa nije ispitivan kod pacijenata koji nose kontaktna sočiva.

#### Pedijatrijska populacija

Videti odeljak 5.1.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu rađene posebne studije u kojima su ispitivane interakcije leka Cosopt bez konzervansa sa drugim lekovima.

U jednom kliničkom ispitivanju Cosopt bez konzervansa je istovremeno upotrebljavan sa sledećim lekovima za sistemsku primenu pri čemu nisu uočene neželjene interakcije: ACE inhibitori, blokatori kalcijumovih kanala, diuretici, nesteroidni antiinflamatorni lekovi uključujući aspirin, i hormoni (npr. estrogen, insulin, tiroksin).

Postoji mogućnost aditivnog efekta i nastanka hipotenzije i/ili izražene bradikardije kada se oftalmološki rastvor beta-blokatora primenjuje zajedno sa oralnim blokatorima kalcijumovih kanala, lekovima koji snižavaju koncentracije kateholamina ili beta adrenergičkim blokatorima, antiaritmikima (uključujući

amjodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima, gvanetidinom, narkoticima i inhibitorima monoamino oksidaze (MAO).

Prijavljeni su slučajevi potenciranja sistemskih efekata izazvanih blokadom beta adrenergičkih receptora (npr. usporen srčani ritam, depresija) tokom kombinovane terapije inhibitorima CYP2D6 (npr. hinidin, fluoksetin, paroksetin) i timololom.

Iako sam lek Cosopt (formulacija sa konzervansom) ispoljava slab ili nikakav efekat na veličinu zenice, povremeno je zabeležena midrijaza nastala kao posledica istovremene upotrebe beta- blokatora za okularnu upotrebu i adrenalina (epinefrina ).

Beta blokatori mogu da pojačaju hipoglikemijski efekat antidijabetičnih lekova.

Oralni beta adrenergički blokatori mogu da pogoršaju povratnu hipertenziju koja može da nastane posle obustavljanja terapije klonidinom.

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

##### Trudnoća

Lek Cosopt bez konzervansa ne treba upotrebljavati tokom trudnoće.

##### Dorzolamid

Nema adekvatnih kliničkih podataka o primeni leka tokom trudnoće. Kod kunića koji su dobili doze dorzolamida koje su bile toksične za trudnu ženku došlo je do teratogenih efekata (videti deo 5.3).

##### Timolol

Na raspolaganju nema odgovarajućih podataka za primenu timolola kod trudnica. Timolol ne sme da se primenjuje tokom trudnoće osim ukoliko je to apsolutno neophodno. Videti deo 4.2 za podatke o smanjenju sistemske apsorpcije.

Epidemiološke studije nisu pokazale malformativne efekte, ali je uočen rizik za nastanak intrauterusnog zastoja u rastu ploda prilikom oralne primene beta-blokatora. Pored toga, uočeni su znaci i simptomi beta-blokade (na primer, bradikardija, hipotenzija, respiratorni distress i hipoglikemija) kod novorođenčeta kada su beta-blokatori primenjivani sve do porođaja. Ako se ovaj lek daje sve do porođaja, potrebno je pažljivo pratiti novorođenče tokom prvih dana života.

##### Dojenje

Nije poznato da li se dorzolamid izlučuje u humano mleko. Kod pacova u laktaciji koji su dobijali dorzolamid uočeno je smanjeno dobijanje na telesnoj težini kod mladunaca. Beta blokatori se izlučuju u humano mleko. Ipak, pri primeni terapijskih doza timolola u obliku kapi za oči, mala je verovatnoća da će se u humanom mleku naći dovoljna količina potrebna da izazove kliničke simptome beta-blokade kod odojčeta. Za smanjenje sistemske resorpcije, videti deo 4.2. Ako je terapija lekom Cosopt bez konzervansa neophodna, ne preporučuje se dojenje.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedene studije o uticaju na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Moguća neželjena dejstva, kao što je zamućen vid, mogu kod nekih pacijenata da utiču na sposobnost upravljanja vozilom i/ili rukovanja mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

U jednom kliničkom ispitivanju sa lekom Cosopt bez konzervansa uočene neželjene reakcije su bila iste kao neželjene reakcije koje su prethodno zabeležene kod primene leka Cosopt (formulacija sa konzervansom), dorzolamid-hidrohlorida i/ili timolol-maleata.

U kliničkim ispitivanjima 1035 pacijenata je bilo lečeno lekom Cosopt (formulacija sa konzervansom). Kod oko 2,4% od ukupnog broja pacijenata terapija lekom Cosopt (formulacija sa konzervansom) je prekinuta zbog lokalnih neželjenih reakcija na oko, dok je kod oko 1,2% od ukupnog broja pacijenata terapija prekinuta zbog lokalnih neželjenih reakcija koje su ukazivale na postojanje alergije ili preosetljivosti (kao što je to inflamacija očnih kapaka i konjunktivitisa).

U jednoj dvostruko slepoj, komparativnoj studiji sa ponovljenim dozama, pokazano je da lek Cosopt bez konzervansa poseduje sličan bezbednosni profil kao i lek Cosopt (formulacija sa konzervansom).

Kao i drugi lekovi za okularnu upotrebu, timolol se resorbuje u sistemsku cirkulaciju. Ovo može da izazove slična neželjena dejstva kao ona uočena kod primene sistemskih beta blokatora. Incidenca sistemskih neželjenih reakcija nakon okularne upotrebe je manja nego nakon sistemske primene.

Prijavljene su sledeće neželjene reakcije leka Cosopt bez konzervansa ili neke od njegovih komponenta ili tokom kliničkih ispitivanja ili nakon stavljanja leka u promet:

[*Veoma često (≥1/10), često (≥1/100 do <1/10), povremeno (≥1/1000, <1/100) i retko (≥1/10000, <1/1000)*].  
*Nepoznato (učestalost ne može da se utvrdi na osnovu raspoloživih podataka).*

Klasa sistema organa (MedDRA)	Formulacija	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato**
Poremećaji imunskog sistema	<u>Cosopt bez konzervansa</u>				znaci i simptomi sistemskih alergijskih reakcija, uključujući angioedem, urtikariju, pruritus, osip, anafilaksu	
	<u>Timolol-maleat, kapi za oči, rastvor</u>				znaci i simptomi sistemskih alergijskih reakcija, uključujući angioedem, urtikariju, lokalizovani i generalizovani osip, anafilaksu	pruritus
Poremećaji metabolizma i ishrane	<u>Timolol-maleat, kapi za oči, rastvor</u>					hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	<u>Timolol-maleat, kapi za oči,</u>			depresija*	nesanica* noćne more* gubitak	halucinacije

	<u>rastvor</u>				pamćenja	
Poremećaji nervnog sistema	<u>Dorzolamid-hidrochlorid, kapi za oči, rastvor</u>		glavobolja*		vertoglavica*, parestezija*	
	<u>Timolol-maleat, kapi za oči, rastvor</u>		glavobolja*	vertoglavica* sinkopa*	parestezija*, pojačanje znakova i simptoma miastenije gravis, smanjen libido*, cerebrovaskularni događaji*, cerebralna ishemija	
Poremećaji oka	<u>Cosopt bez konzervansa</u>	osećaj peckanja i probadanja u oku	konjunktivalna injekcija, zamućen vid, kornealna erozija, svrab u oku, suženje			
	<u>Dorzolamid-hidrochlorid, kapi za oči, rastvor</u>		inflamacija očnog kapka*, iritacija očnog kapka*	iridociklitis*	iritacija sa crvenilom*, bol*, kraste na očnom kapku*, prolazna miopija (koja nestaje nakon prekida terapije), edem rožnjače*, okularna hipotonija*, odvajanje horoidee (ablacija sudovnjače) nakon sprovedenih procedura filtracije*	Osećaj prisustva stranog tela u oku
	<u>Timolol-maleat, kapi za oči, rastvor</u>		znaci i simptomi iritacije oka uključujući blefaritis*, keratitis*,	poremećaji vida sa refraktivnim promenama (u nekim slučajevima	ptoza, diplopija, odvajanje horoidee (ablacija sudovnjače)	svrab, suženje, crvenilo oka, zamućen vid, kornealna erozija

			zmanjena osetljivost kornee i suve oči*	zbog obustavljanja terapije miotocima)*	nakon sprovedenih procedura filtracije* (videti odeljak 4.4, Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)	
Poremećaji uha i labirinta	<u>Timolol- maleat, kapi za oči, rastvor</u>				tinitus*	
Kardiološki poremećaji	<u>Timolol- maleat, kapi za oči, rastvor</u>					palpitacije
	<u>Timolol- maleat, kapi za oči, rastvor</u>			bradikardija*	bol u rudima*, palpitacije*, edem*, aritmija*, kongestivna srčana insuficijencija*, srčani zastoj*, srčani blok	atrioventrikular ni blok, srčana insuficijencija
Vaskularni poremećaji	<u>Timolol- maleat, kapi za oči, rastvor</u>				hipotenzija*, kludikacija, <i>Raynaud</i> -ov fenomen*, hladne šake i stopala*	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni i poremećaji	<u>Cosopt bez konzervansa</u>		sinuzitis		kratak dah, respiratorni zastoj, rinitis, retko bronhospazam	
	<u>Dorzolamid- hidroklorid, kapi za oči, rastvor</u>				epistaksa*	dispneja
	<u>Timolol- maleat, kapi za oči, rastvor</u>			dispneja*	bronhospazam (uglavnom kod pacijenata koji su već imali bronhospastič na	



					oboljenja)*, respiratorna insuficijencij a, kašalj*	
Gastrointesti nalni poremećaji	<u>Cosopt bez konzervansa</u>	disgeuzija				
	<u>Dorzolamid- hidrohlorid, kapi za oči, rastvor</u>		mučnina*		iritacija grla, suva usta*	
	<u>Timolol- maleat, kapi za oči, rastvor</u>			mučnina*, dispepsija*	dijareja, suva usta*	disgeuzija, abdominalni bol, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<u>Cosopt bez konzervansa</u>				kontaktni dermatitis, <i>Stevens- Johnson-ov</i> sindrom, toksična epidermalna nekroliza	
	<u>Dorzolamid- hidrohlorid, kapi za oči, rastvor</u>				osip*	
	<u>Timolol- maleat, kapi za oči, rastvor</u>				alopecija*, psorijazofor mni osip ili egzacerbacija psorijaze*	osip na koži
Poremećaji mišićno- koštanog sistema i vezivnog tkiva	<u>Timolol- maleat, kapi za oči, rastvor</u>				sistemske lupus eritematozus	mijalgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	<u>CosoptT bez konzervansa</u>			urolitijaza		
Poremećaji reproduktivn og sistema i dojki	<u>Timolol- maleat, kapi za oči, rastvor</u>				<i>Peyronie-va</i> bolest*, smanjen libido	seksualna disfunkcija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<u>Dorzolamid- hidrohlorid, kapi za oči, rastvor</u>		astenija/ umor*			
	<u>Timolol-</u>			astenija/		

	<u>maleat, kapi za oči, rastvor</u>			umor*		
--	---------------------------------------------	--	--	-------	--	--

\* Ove neželjene reakcije su takođe uočene kod primene leka Cosopt (formulacija sa konzervansom) nakon stavljanja leka u promet.

\*\* Dodatne neželjene reakcije su zabeležene sa nakon okularne upotrebe beta-blokatora i mogu se javiti pri primeni leka Cosopt bez konzervansa

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Na raspolaganju nema podataka koji se odnose na predoziranje kod ljudi usled slučajne ili namerne ingestije leka Cosopt (formulacija sa konzervansom) ili leka Cosopt bez konzervansa.

#### Simptomi

Postoje izveštaji o nenamernom predoziranju rastvorom timolol-maleata za okularnu upotrebu, što je dovelo do sistemskih dejstava sličnih onima koji su opisani i kod sistemskih beta adrenergičkih blokatora kao što su vrtoglavica, glavobolja, kratak dah, bradikardija, bronhospazam i srčani zastoj. Najčešći znaci i simptomi koji se mogu očekivati kod predoziranja dorzolamidom su disbalans elektrolita, razvoj acidoze, kao i moguće dejstvo na centralni nervni sistem.

Dostupan je samo mali broj podataka koji se odnose na predoziranje kod ljudi slučajnom ili namernom ingestijom dorzolamid-hidrohlorida. Posle oralnog unošenja zabeležena je pospanost. Posle okularne primene opisane su sledeće tegobe: muka, vrtoglavica, glavobolja, umor, nenormalni snovi, disfagija.

#### Terapija

Terapija treba da bude simptomatska i potporna. Treba pratiti koncentracije elektrolita u serumu (posebno kalijum) i pH krvi. Ispitivanja su pokazala da se timolol ne uklanja u značajnoj meri dijalizom.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi u terapiji glaukoma i miotici; beta-adrenergički blokatori

**ATC šifra:** S01ED51

#### Mehanizam dejstva

Lek Cosopt bez konzervansa sadrži dve aktivne supstance: dorzolamid-hidrohlorid i timolol-maleat. Svaka od ove dve aktivne supstance snižava povišen intraokularni pritisak tako što različitim mehanizmima dejstva smanjuje sekreciju očne vodice.

Dorzolamid-hidrohlorid je snažan inhibitor humane karboanhidraze II. Inhibicijom karboanhidraze u cilijarnim nastavcima oka smanjuje se sekrecija očne vodice tako što se usporava formiranje bikarbonatnih jona i time redukuje transport natrijuma i tečnosti. Timolol-maleat je neselektivni blokator beta adrenergičkih receptora. Precizan mehanizam dejstva timolol-maleata u snižavanju intraokularnog pritiska trenutno nije jasno utvrđen, iako su studije sa fluoresceinom i tonografske studije ukazale da je dominantno dejstvo verovatno vezano za smanjenje stvaranja očne vodice. Međutim, u nekim studijama je takođe pokazano blago povećanje isticanja tečnosti. Kombinovano dejstvo ova dva leka rezultuje dodatnim smanjenjem intraokularnog pritiska u poređenju sa svakim lekom primenjenim posebno.

Posle okularne primene, lek Cosopt bez konzervansa snižava povišeni intraokularni pritisak bez obzira da li je praćen glaukomom. Povišen intraokularni pritisak je glavni faktor rizika u patogenezi oštećenja očnog nerva i gubitka vidnog polja uzrokovanog glaukomom. Lek Cosopt bez konzervansa snižava intraokularni pritisak pri čemu se ne javljaju česta neželjena dejstva karakteristična za miotike kao što su to noćno slepilo, spazam usled akomodacije i konstrikcija zenice.

### Farmakodinamsko dejstvo

#### *Klinički efekti*

Klinička ispitivanja u trajanju do 15 meseci sprovedena su da bi se uporedilo dejstvo leka Cosopt (formulacija sa konzervansom) koji je primenjivan dva puta dnevno (ujutro i uveče pred spavanje) na snižavanje intraokularnog pritiska sa pojedinačnom ili istovremenom primenom 0,5% timolola i 2,0% dorzolamida, kod pacijenata sa glaukomom ili okularnom hipertenzijom za koje se u ispitivanjima smatralo da je istovremena terapija odgovarajuća. Uključeni su i pacijenti koji nisu ranije lečeni kao i pacijenti kod kojih monoterapija timololom nije bila dovoljno efikasna. Većina pacijenata je pre uključivanja u studiju bila lečena monoterapijom beta blokatorom za okularnu primenu. Analiza kombinovanih studija pokazala je da je efekat leka Cosopt (formulacija sa konzervansom) koji je primenjivan dva puta dnevno na sniženje intraokularnog pritiska bio veći od efekta monoterapije 2% dorzolamidom tri puta dnevno ili 0.5% timololom dva puta dnevno. Efekat leka Cosopt (formulacija sa konzervansom) dva puta dnevno na sniženje intraokularnog pritiska bio je ekvivalentan efektu nakon istovremene terapije dorzolamidom dva puta dnevno i timololom dva puta dnevno. Ovaj efekat leka Cosopt (formulacija sa konzervansom) dva puta dnevno na sniženje intraokularnog pritiska, potvrđen je merenjem u nekoliko različitih vremenskih tačaka u toku dana i ovaj efekat se održavao tokom dugoročne terapije.

U jednoj dvostruko slepoj, paralelnoj studiji u sa aktivnom terapijom kao kontrolom, ispitivan je 261 pacijent sa povišenim intraokularnim pritiskom  $\geq 22$  mmHg na jednom ili oba oka. Primenom leka Cosopt bez konzervansa postignut je efekat na sniženje intraokularnog pritiska ekvivalentan efektu leka Cosopt (formulacija sa konzervansom). Bezbednosni profil leka Cosopt bez konzervansa bio je sličan bezbednosnom profilu leka Cosopt (formulacija sa konzervansom).

### Pedijatrijska populacija

Sprovedena je kontrolisana studija u trajanju od tri meseca sa ciljem da se dokaže bezbednost okularne primene 2%-tnog rastvora dorzolamid-hidrohlorida kod dece mlađe od 6 godina. U studiju je bilo uključeno 30 pacijenata uzrasta  $<6$  i  $\geq 2$  godine, kod kojih intraokularni pritisak nije bio adekvatno kontrolisan monoterapijom dorzolamidom ili timololom. Ovim pacijentima dat je lek Cosopt (formulacija sa konzervansom) u otvorenoj fazi studije. Efikasnost kod ovih pacijenata nije utvrđena. U ovoj maloj grupi pacijenti su uopšteno dobro podnosili lek Cosopt (formulacija sa konzervansom) koji je davan dva puta dnevno, pri čemu je 19 pacijenata završilo predviđeni period lečenja, dok je kod 11 pacijenata terapija prekinuta zbog hirurške intervencije, promene leka ili zbog nekih drugih razloga.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Dorzolamid-hidrohlorid

Za razliku od oralnih inhibitora karboanhidraze okularna primena dorzolamid-hidrohlorida omogućava direktno delovanje aktivne supstance u oku i to pri značajno manjim dozama, i samim tim sa manjom sistemskom izloženosti. U kliničkim ispitivanjima ovo je dovelo do sniženja povišenog intraokularnog pritiska bez poremećaja acido-bazne ravnoteže ili poremećaja ili promene karakteristika elektrolita, što je slučaj kod primene oralnih inhibitora karboanhidraze.

Kad se primeni lokalno, dorzolamid ulazi u sistemsku cirkulaciju. Da bi se odredio potencijal za sistemsku inhibiciju karboanhidraze posle lokalne primene merena je koncentracija aktivne supstance i metabolita u eritrocitima i plazmi i merena inhibicija karboanhidraze u eritrocitima. Dorzolamid se akumulira u eritrocitima tokom hronične primene kao rezultat selektivnog vezivanja za karboanhidrazu II (CA-II), dok se izuzetno male koncentracije slobodnog aktivnog leka zadržavaju u plazmi. Glavna aktivna supstanca formira jedan N- desetil metabolit koji slabije inhibira karboanhidrazu II u odnosu na glavnu aktivnu supstancu, ali takođe inhibira manje aktivan izoenzim (CA-I). Ovaj metabolit se takođe akumulira u eritrocitima u kojima se primarno vezuje za karboanhidrazu I (CA-I). Dorzolamid se umereno vezuje za proteine plazme (oko 33%). Dorzolamid se primarno izlučuje nepromenjen urinom; metabolit se takođe izlučuje urinom. Posle prestanka doziranja dorzolamid se uklanja iz eritrocita nelinearnom farmakokinetikom, tako da najpre dolazi do brzog smanjenja koncentracije aktivne supstance, a zatim do faze sporije eliminacije sa poluvremenom eliminacije od oko 4 meseca.

Kada je dorzolamid primenjen oralnim putem da bi se simulirala maksimalna sistemsko izloženost posle dugotrajne lokalne primene u oko, ravnotežno stanje je postignuto za 13 nedelja. U ravnotežnom stanju skoro uopšte nije bilo slobodnog aktivnog leka ili metabolita u plazmi; inhibicija karboanhidraze u eritrocitima bila je manja nego što se pretpostavljalo da je neophodno za farmakološki efekat na funkciju bubrega ili respiraciju. Slični farmakokinetički rezultati zabeleženi su i posle hronične lokalne aplikacije dorzolamid-hidrohlorida. Međutim, kod nekih starijih pacijenata koji su imali oštećenje bubrežne funkcije (procenjeni klirens kreatinina 30-60 mL/min) zabeležena je veća koncentracija metabolita u eritrocitima, ali nije bilo značajnijih razlika u inhibiciji karboanhidraze kao ni klinički značajnih sistemskih neželjenih reakcija koje bi se direktno mogle pripisati ovom nalazu.

### Timolol-maleat

U ispitivanju koncentracije aktivnog leka u plazmi kod šest pacijenata, sistemsko izloženost timololu je određivana posle lokalne primene oftalmološkog rastvora 0,5% timolol-maleata dva puta dnevno. Srednja vrednost maksimalne koncentracije u plazmi posle jutarnjeg doziranja bila je 0,46 nanograma/mL, a posle popodnevnog doziranja 0,35 nanograma/mL.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Bezbednosni profili pojedinačnih aktivnih supstanci posle okularne i sistemske primene su dobro utvrđeni.

#### Dorzolamid

Kada su trudnim ženama kunića primenjene maternotoksične doze dorzolamida povezane sa metaboličkom acidozom uočene su malformacije tela pršljenova.

#### Timolol

U studijama na životinjama nije uočen teratogeni efekat.

Kod životinja koje su lokalno tretirane okularnim rastvorom dorzolamid-hidrohlorida i timolol-maleata ili posle istovremene primene ovih lekova nije bilo neželjenih dejstava na oko. *In vitro* i *in vivo* studije sa svakom supstancom pojedinačno nisu ukazale na mutageni potencijal. Prema tome, ne očekuje se da će terapijske doze leka Cosopt bez konzervansa predstavljati značajan rizik za bezbednu primenu kod ljudi.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Hidroksietilceluloza;  
Manitol;  
Natrijum-citrat;  
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);  
Voda za injekcije.

### 6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

### 6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice: 2 godine  
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 2 meseca

### 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C.  
Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, pogledati odeljak 6.3.

### 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica od polietilena niske gustine (LDPE) bele boje koja sadrži 10 mL rastvora, sa Novelia kapaljkom od polietilena visoke gustine (HDPE) bele boje, sa plavim silikonskim ventilom i belim HDPE zatvaračem sa navojem i zaštitnim prstenom.  
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bočicu i Uputstvo za lek.

### 6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

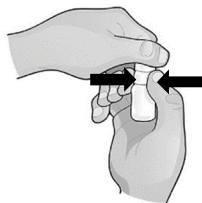
### Uputstvo za upotrebu

#### Pre primene kapi za oči:

- Operite ruke pre otvaranja bočice.
- Ne koristite ovaj lek ukoliko primetite da je zaštitni prsten na vratu bočice oštećen pre prve upotrebe.
- Kada se lek koristi prvi put, pre ukapavanja kapi u oko, potrebno je da polako pritisnete bočicu kako biste istisnuli samo jednu kap, u vazduh daleko od oka.
- Kada ste sigurni da možete da ukapate jednu kap u oko, zauzmite udoban položaj za primenu leka (možete da sednete, legnete na leđa ili da stojite pred ogledalom).
- Svaki put kada otvorite novu bočicu, prvu kap bacite kako biste aktivirali bočicu.

#### Primena:

1. Držite bočicu ispod zatvarača i okrenite zatvarač kako biste otvorili bočicu. Ne dodirujte ništa vrhom bočice kako biste izbegli kontaminaciju rastvora.



2. Zabacite glavu unazad i držite bočicu iznad Vašeg oka.
3. Lagano povucite donji kapak i pogledajte prema gore. Lagano stisnite bočicu po sredini i pustite da kap kapne u Vaše oko. Imajte na umu da kap može kapnuti nekoliko sekundi nakon stiskanja bočice. Ne pritiskajte bočicu prejako.



4. Zatvorite oko i pritisnite prstom unutrašnji ugao oka tokom 2 minuta. Ovo pomaže u sprečavanju leka da dospe u ostale delove tela.



5. Ponovite korake od 2 do 4 i sa drugim okom, ako Vam je lekar tako preporučio. Ponekad je potrebno lečiti samo jedno oko, a lekar će Vas uputiti ako se to odnosi na Vas i o kom oku se radi.
6. Nakon svake upotrebe i pre zatvaranja bočice, potrebno je bočicu protresti nadole, bez dodirivanja vrha kapaljke, kako bi se uklonio višak rastvora sa vrha. Ovo je potrebno kako bi se osigurao prolazak nove kapi.



7. Ukloniti višak rastvora sa kože u predelu očiju.
8. Pri kraju dvomesečnog roka upotrebe nakon otvaranja, u bočici će ostati još malo leka Cosopt bez konzervansa. Ne pokušavajte da primenite preostalu količinu leka u bočici nakon što ste primenili propisanu količinu leka. Nemojte koristiti kapi za oko duže od 2 meseca nakon prvog otvaranja bočice.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

MEDIS PHARMA D.O.O. BEOGRAD  
Milutina Milankovića 11b, Beograd - Novi Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01- 02817-19-001

**9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

19.04.2021.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2021.