

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cosopt, (20 mg+5 mg)/ml, krople do oczu, roztwór

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 22,26 mg dorzolamidu chlorowodoru, co odpowiada 20 mg dorzolamidu (*Dorzolamidum*) i 6,83 mg tymololu maleinianu, co odpowiada 5 mg tymololu (*Timololum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jeden ml kropli do oczu w postaci roztworu zawiera 0,075 mg benzalkoniowego chlorku, a jedna kropla zawiera około 0,002 mg benzalkoniowego chlorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Cosopt jest przejrzystym, bezbarwnym lub prawie bezbarwnym, lekko lepkim roztworem, o wartości pH 5,5 - 5,8 i osmolalności wynoszącej 242-323 mOsmol/kg.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Cosopt wskazany jest w leczeniu zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą z otwartym kątem lub jaskrą w przebiegu zespołu rzekomego złuszczenia, gdy terapia lekiem beta-adrenolitycznym jest niewystarczająca.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Cosopt dawkuje się po jednej kropli do worka spojówkowego chorego oka (oczu) dwa razy na dobę.

Podczas stosowania kilku produktów leczniczych podawanych do worka spojówkowego, należy zachowywać co najmniej 15 minut przerwy między zakraplaniem kolejnych produktów leczniczych. Maści do oczu powinny być zawsze zastosowane jako ostatnie.

Pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności umycia rąk przed zastosowaniem produktu leczniczego Cosopt, a także, że należy unikać kontaktu zakraplacza z powierzchnią lub okolicą oka.

Należy pacjentowi udzielić informacji, że w przypadku nieprawidłowego postępowania krople do oczu mogą ulec zanieczyszczeniu powszechnie występującymi bakteriami, które mogą wywołać zakażenie oka. Stosowanie zanieczyszczonego roztworu może prowadzić do poważnych uszkodzeń oka, a w następstwie do utraty wzroku.

Pacjent powinien zostać poinformowany jak prawidłowo korzystać z butelek.

## Sposób podawania

### **Butelka z kroplomierzem**

1. Umyć ręce
2. Otworzyć butelkę. **Należy zachować szczególną ostrożność, aby nie dotknąć zakraplaczem oka, skóry wokół oczu, palców ani jakiegokolwiek innej powierzchni.**
3. Odchylić głowę do tyłu i przytrzymać butelkę do góry dnem nad okiem.
4. Odciągnąć dolną powiekę w dół i spojrzeć w górę. Lekko nacisnąć butelkę powodując wypłynięcie pojedynczej kropli do przestrzeni pomiędzy powieką dolną a okiem.
5. Zamknąć oko i naciskać wewnętrzny kącik oka palcem przez około 2 minuty. Uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub zamknięcie powiek przez 2 minuty zmniejsza wchłanianie ogólnoustrojowe. Może to powodować zmniejszenie ogólnoustrojowych działań niepożądanych oraz zwiększenie działania miejscowego
6. W celu zakroplenia leku do drugiego oka, jeśli wskazane przez lekarza, należy powtórzyć czynności z punktów od 3 do 5.
7. Założyć z powrotem nakrętkę i szczelnie zamknąć butelkę.

### **Butelka OCUMETER Plus**

1. Przed pierwszym użyciem należy upewnić się, że butelka jest oryginalnie zabezpieczona papierowym paskiem. W nieotwartym opakowaniu szczelina występująca pomiędzy butelką a nakrętką jest prawidłowa.
2. Należy oderwać pasek, aby przerwać zabezpieczenie.
3. Aby otworzyć butelkę, należy odkręcić nakrętkę zgodnie z kierunkiem wskazanym przez strzałki w górnej powierzchni nakrętki. Nie należy zdejmować nakrętki, pociągając ją bezpośrednio do góry. Pociąganie nakrętki do góry spowoduje niewłaściwe funkcjonowanie kroplomierza.
4. Przechylić głowę do tyłu i odciągnąć dolną powiekę w dół, aby utworzyć kieszonkę pomiędzy powieką i gałką oczną.
5. Odwrócić butelkę i delikatnie nacisnąć kciukiem lub palcem wskazującym na oznaczoną, miękką ściankę („miejsce uciśnięcia”), aż do wyciśnięcia jednej kropli produktu leczniczego do oka. **NIE NALEŻY DOTYKAĆ KOŃCÓWKĄ KROPLOMIERZA DO OKA LUB POWIEKI ANI JAKIEJKOLWIEK INNEJ POWIERZCHNI.**
6. Uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub zamknięcie powiek przez 2 minuty zmniejsza wchłanianie ogólnoustrojowe. Może to powodować zmniejszenie ogólnoustrojowych działań niepożądanych oraz zwiększenie działania miejscowego
7. Zamknąć oko i przycisnąć palcem wewnętrzny kącik oka przez około 1 minutę. Uniemożliwi to spływanie kropli kanalikiem łzowym.
8. Jeśli pierwsza próba odmierzenia kropli do oczu po otwarciu opakowania sprawia trudności, należy umieścić nakrętkę z powrotem na butelce i dokręcić ją mocno (unikając zbyt mocnego

przekręcenia), a następnie odkręcić nakrętkę zgodnie z kierunkiem wskazanym przez strzałki na górnej powierzchni nakrętki.

9. W celu zakroplenia produktu do drugiego oka, jeśli wskazane, należy powtórzyć czynności z punktów 4 i 5.
10. Po zakropleniu należy zakręcić butelkę nakrętką tak, aby nie pozostawić szczeliny pomiędzy nią a butelką. W celu prawidłowego zamknięcia butelki, strzałka umieszczona po lewej stronie nakrętki musi być zrównana ze strzałką widoczną po lewej stronie etykiety. Nie należy zbyt mocno dokręcać, gdyż może to spowodować uszkodzenie nakrętki lub butelki.
11. Kroplomierz jest tak zaprojektowany, aby odmierzać dokładnie jedną kroplę, dlatego NIE NALEŻY powiększać otworu w kroplomierzu.
12. Po wykorzystaniu przepisanej przez lekarza ilości produktu leczniczego, w butelce pozostaje jego niewielka, dodatkowa ilość. Nie należy się tym przejmować. Jest to nadmiar dodany celowo, aby zapewnić możliwość wykorzystania produktu leczniczego Cosopt w ilości przepisanej przez lekarza (5 ml). Nie należy więc usiłować wycisnąć nadmiaru produktu z butelki.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono skuteczności produktu leczniczego u dzieci.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

(Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku  $\geq 2$  i  $< 6$  lat, patrz punkt 5.1).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Cosopt jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na jedną lub obie substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- nadreaktywnością dróg oddechowych w tym astmą oskrzelową występującą aktualnie lub w wywiadzie oraz chorych z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc,
- bradykardią zatokową, zespołem chorego węzła zatokowego, blokiem zatokowo-przedsionkowym, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowanym przy użyciu rozrusznika, jawną niewydolnością krążenia, wstrząsem kardiogennym,
- ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min) lub kwasicią hiperchloremiczną.

Powyższe przeciwwskazania wynikają z przeciwwskazań dotyczących stosowania każdej z substancji czynnych wchodzących w skład produktu leczniczego i nie są charakterystyczne dla leku złożonego.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### *Działanie na układ sercowo-naczyniowy i na układ oddechowy*

Podobnie jak inne leki okulistyczne stosowane miejscowo, tymolol wchłania się do krążenia ogólnego. Z uwagi na zawarty w tym produkcie leczniczym tymolol o działaniu beta-adrenolitycznym, istnieje możliwość wystąpienia takich samych sercowo-naczyniowych, pulmonologicznych i innych działań niepożądanych produktu leczniczego, jakie obserwuje się po podaniu ogólnym leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnym. Sposoby umożliwiające ograniczenie wchłaniania produktu leczniczego do krążenia ogólnego podano w punkcie 4.2.

#### *Zaburzenia serca*

U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala i niewydolnością serca) oraz hipotensją należy przeprowadzić krytyczną ocenę leczenia

beta-adrenolitykami i rozważyć zastosowanie innych substancji czynnych. Pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego należy obserwować pod kątem występowania oznak wskazujących na pogorszenie tych schorzeń oraz działań niepożądanych.

Ze względu na niekorzystny wpływ na czas przewodzenia impulsów elektrycznych, beta-adrenolityki powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia.

#### *Zaburzenia naczyniowe*

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego (tj. z ciężką postacią choroby Raynauda lub z zespołem Raynauda).

#### *Zaburzenia układu oddechowego*

Po podaniu niektórych leków okulistycznych o działaniu beta-adrenolitycznym zgłaszano występowanie reakcji ze strony układu oddechowego, w tym zgonów spowodowanych skurczem oskrzeli u pacjentów z astmą.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Cosopt u pacjentów z łagodną lub umiarkowanie ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Produkt leczniczy można podać tym pacjentom tylko wówczas, gdy możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie badano zastosowania tego produktu leczniczego u chorych z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy w tej grupie pacjentów.

#### *Układ immunologiczny i nadwrażliwość na lek*

Podobnie jak w przypadku innych stosowanych miejscowo leków okulistycznych, produkt leczniczy Cosopt może być wchłaniany do krążenia ogólnego. Dorzolamid zawarty w produkcie leczniczym Cosopt jest sulfonamidem. Wobec tego te same działania niepożądane, które występują po podaniu ogólnym sulfonamidów, mogą wystąpić po zastosowaniu miejscowym (w tym ciężkie reakcje takie jak zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczna nekroliza naskórka). W przypadku stwierdzenia ciężkich działań niepożądanych lub objawów nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Miejscowe działania niepożądane, podobne do tych obserwowanych podczas stosowania kropli do oczu zawierających dorzolamidu chlorowodorek, obserwowano podczas stosowania tego produktu leczniczego. W przypadku wystąpienia tego typu objawów należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Cosopt.

Podczas stosowania beta-adrenolityków u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono atopię lub ciężkie reakcje anafilaktyczne na wiele alergenów, może wystąpić zwiększona reaktywność na powtórny kontakt z tymi alergenami, a pacjenci mogą nie reagować na dawki adrenaliny stosowane zwykle w leczeniu reakcji anafilaktycznej.

#### *Jednocześnie stosowane leki*

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe czy też znane ogólnoustrojowe skutki blokady receptorów beta-adrenergicznych mogą być silniejsze w przypadku podania tymololu pacjentom przyjmującym już produkt beta-adrenolityczny o działaniu ogólnym. U tych pacjentów należy ściśle obserwować reakcję. Nie zaleca się stosowania jednocześnie dwóch podawanych miejscowo beta-adrenolityków (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania jednocześnie dorzolamidu i doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej.

### Odstawienie leku

Tak jak w przypadku leków beta-adrenolitycznych działających ogólnie, jeżeli u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca konieczne będzie przerwanie leczenia tymololem podawanym miejscowo, produkt leczniczy należy odstawić stopniowo.

### Dodatkowe skutki zablokowania receptorów beta-adrenergicznych

#### *Hipoglikemia/cukrzyca*

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leków o działaniu beta-adrenolitycznym u pacjentów podatnych na występowanie samoistnej hipoglikemii lub u osób z nieustabilizowaną cukrzycą, ponieważ beta-adrenolityki mogą maskować przedmiotowe i podmiotowe objawy ostrej hipoglikemii.

Beta-adrenolityki mogą także maskować niektóre objawy nadczynności tarczycy. Nagłe przerwanie terapii beta-adrenolitykami może spowodować nasilenie objawów choroby.

#### *Choroby rogówki*

Leki okulistyczne o działaniu beta-adrenolitycznym mogą wywołać objawy suchego oka. Należy zatem zachować ostrożność w przypadku ich stosowania u pacjentów z chorobami rogówki.

#### *Znieczulenie do zabiegów operacyjnych*

Leki okulistyczne o działaniu beta-adrenolitycznym mogą hamować ogólnoustrojowy efekt pobudzenia receptorów beta-adrenergicznych przez takie leki, jak np. adrenalina. Jeśli pacjent stosuje tymolol, należy poinformować o tym anestezjologa.

Terapia beta-adrenolitykami może pogorszyć objawy *myasthenia gravis*.

### Dodatkowe skutki hamowania anhydrazy węglanowej

Leczenie doustnymi inhibitorami anhydrazy węglanowej jest związane z występowaniem kamicy układu moczowego wskutek zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, szczególnie u pacjentów z kamicią nerkową w wywiadzie. Pomimo, że podczas stosowania produktu leczniczego Cosopt nie zaobserwowano występowania zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, zgłaszane były niezbyt częste przypadki kamicy układu moczowego. Ponieważ Cosopt zawiera miejscowo stosowany inhibitor anhydrazy węglanowej, który jest wchłaniany do krążenia ogólnego, u pacjentów z kamicią nerkową w wywiadzie, ryzyko wystąpienia kamicy układu moczowego może być zwiększone podczas stosowania tego produktu leczniczego.

### Inne

Leczenie ostrej jaskry zamykającego się kąta, oprócz stosowania leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe, wymaga dodatkowo interwencji terapeutycznej. Nie badano zastosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z ostrą jaskrą zamykającego się kąta.

U pacjentów z istniejącymi przewlekłymi uszkodzeniami rogówki i (lub) wewnątrzgałkowym zabiegiem chirurgicznym w wywiadzie, odnotowano obrzęk i nieodwracalną dekompensację rogówki podczas stosowania dorzolamidu. Możliwość rozwoju obrzęku rogówki jest bardziej prawdopodobna u pacjentów ze zmniejszoną liczbą komórek śródbłonka. Zalecając stosowanie produktu leczniczego Cosopt pacjentom z tej grupy, należy przedsięwziąć odpowiednie środki ostrożności.

Podczas stosowania środków hamujących wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymololu, acetazolamidu) po zabiegach filtracyjnych, zgłaszano przypadki odwarstwienia naczyniówki oka.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków przeciwjaskrowych, u niektórych pacjentów podczas długotrwałego leczenia stwierdzono zmniejszającą się reakcję na tymololu maleinian w postaci kropli do oczu. Jednak w badaniach klinicznych obejmujących 164 pacjentów

obserwowanych przez co najmniej 3 lata, nie zaobserwowano znaczących różnic w wartości średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego po początkowej stabilizacji.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy Cosopt zawiera jako środek konserwujący benzalkoniowy chlorek. Benzalkoniowy chlorek może być absorbowany przez miękkie soczewki kontaktowe i zmieniać ich zabarwienie. Należy usunąć soczewki kontaktowe przed zakropieniem i odczekać co najmniej 15 minut przed ponownym założeniem.

Zgłaszano, że benzalkoniowy chlorek może powodować także podrażnienie oczu, objawy zespołu suchego oka lub może wpływać na film łzowy i powierzchnię rogówki. Benzalkoniowy chlorek należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniami rogówki. Pacjentów leczonych długotrwale należy kontrolować.

#### Dzieci i młodzież

Patrz punkt 5.1.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji.

W badaniach klinicznych nie stwierdzono interakcji podczas jednoczesnego stosowania tego produktu leczniczego z następującymi lekami działającymi ogólnie: inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami kanału wapniowego, lekami moczopędnymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym z kwasem acetylosalicylowym, a także ze środkami hormonalnymi (np. estrogeny, insulina, tyroksyna).

Istnieje możliwość działania addycyjnego i w efekcie obniżenia ciśnienia tętniczego i (lub) wystąpienia znacznej bradykardii podczas jednoczesnego stosowania leków okulistycznych o działaniu beta-adrenolitycznym z lekami stosowanymi doustnie, takimi jak: antagoniści kanału wapniowego, leki uwalniające aminy katecholowe lub leki beta-adrenolityczne, leki antyarytmiczne (w tym amiodaron), glikozydy naparstnicy, parasympatykomimetyki, guanetydyna, leki opioidowe i inhibitory oksydazy monoaminowej (MAO).

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP2D6 (np. chinidyny, fluoksetyny, paroksetyny) i tymololu obserwowano nasilone ogólne działanie beta-adrenolityczne (np. zwolnienie czynności serca, depresję).

Pomimo, że Cosopt podawany w monoterapii wywiera niewielki wpływ lub nie ma wpływu na wielkość źrenicy, odnotowano sporadyczne przypadki jej rozszerzenia podczas jednoczesnego podawania beta-adrenolityków w postaci do stosowania do oczu i adrenaliny (epinefryny).

Beta-adrenolityki mogą nasilić działanie hipoglikemiczne środków przeciwcukrzycowych.

Doustne inhibitory receptorów beta-adrenergicznych mogą nasilić występowanie gwałtownych zwyżek ciśnienia tętniczego obserwowanych po odstawieniu klonidyny.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Produktu leczniczego Cosopt nie należy stosować w okresie ciąży.

## Dorzolamid

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego u kobiet w okresie ciąży. Podawanie dorzolamidu samicom królików w dawkach toksycznych dla matki wiązało się z teratogennym wpływem na potomstwo (patrz punkt 5.3).

## Tymolol

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w okresie ciąży. Nie należy stosować tymololu w okresie ciąży, o ile nie ma wyraźnej potrzeby. Sposoby umożliwiające ograniczenie wchłaniania do krążenia ogólnego podano w punkcie 4.2.

W badaniach epidemiologicznych nie wykazano potencjału wywoływania wad rozwojowych, ale stwierdzono ryzyko zahamowania rozwoju wewnątrzmacicznego w przypadku stosowania beta-adrenolityków podawanych doustnie. Oprócz tego u noworodków obserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. bradykardię, hipotensję, zespół zaburzeń oddechowych oraz hipoglikemię), kiedy beta-adrenolityki podawano do czasu porodu. W przypadku podawania tego produktu leczniczego do czasu porodu należy ściśle monitorować stan noworodka w pierwszych dniach życia.

## Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dorzolamid przenika do mleka ludzkiego. U potomstwa karmiących samic szczurów otrzymujących dorzolamid, obserwowano zmniejszone przybieranie na wadze. Beta-adrenolityki przenikają do mleka ludzkiego. Jednak w przypadku podawania tymololu w postaci kropli do oczu w dawkach terapeutycznych prawdopodobieństwo przedostania się produktu leczniczego do mleka ludzkiego w ilości wystarczającej do wywołania u niemowlęcia objawów klinicznych blokady receptorów beta-adrenergicznych jest niewielkie. Sposoby umożliwiające ograniczenie wchłaniania do krążenia ogólnego podano w punkcie 4.2.

Nie zaleca się karmienia piersią, jeśli konieczne jest stosowanie produktu leczniczego Cosopt.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Możliwe działania niepożądane, takie jak niewyraźne widzenie, mogą wpływać u niektórych pacjentów na zdolność prowadzenia pojazdów i (lub) obsługiwanie maszyn. Do momentu całkowitego ustąpienia tych objawów pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

Podczas badań klinicznych nie odnotowano działań niepożądanych charakterystycznych dla produktu leczniczego Cosopt. Działania niepożądane były ograniczone do tych, które obserwowano podczas terapii dorzolamidu chlorowodorkiem i (lub) tymololu maleinianem.

Podczas badań klinicznych Cosopt podawano 1035 pacjentom. Około 2,4% wszystkich pacjentów przerwało stosowanie produktu leczniczego z powodu miejscowych działań niepożądanych; około 1,2% wszystkich pacjentów przerwało stosowanie produktu leczniczego z powodu wystąpienia miejscowej reakcji wskazującej na alergię lub nadwrażliwość (stan zapalny powieki i zapalenie spojówki).

Podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłoszono następujące działania niepożądane związane z produktem leczniczym Cosopt lub jedną z jego substancji czynnych:

Podobnie jak inne leki okulistyczne stosowane miejscowo tymolol wchłania się do krążenia ogólnego. W związku z tym istnieje możliwość wystąpienia podobnych działań niepożądanych, jakie obserwuje się po podaniu ogólnym leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnym.

Bardzo często: ( $\geq 1/10$ ), Często: ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Niezbyt często: ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), Rzadko: ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Produkt leczniczy	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana**
Zaburzenia układu immunologicznego	Cosopt				przedmiotowe i podmiotowe objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, wysypka, anafilaksja	
	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu				przedmiotowe i podmiotowe objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka miejscowa oraz uogólniona, anafilaksja	świąd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu					hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu			depresja*	bezsenność*, koszmary senne*, utrata pamięci	halucynacja
Zaburzenia układu nerwowego	Roztwór chlorowodorku dorzolamidu w kroplach do oczu		ból głowy*		zawroty głowy*, parestezje*	
	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu		ból głowy*	zawroty głowy*, omdlenie*	parestezje*, nasilenie przedmiotowych i podmiotowych objawów <i>Myastenia gravis</i> , osłabienie popędu płciowego*, incydent	



Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Produkt leczniczy	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana**
					naczyniowo-mózgowy*, niedokrwienie mózgu	
<b>Zaburzenia oka</b>	Cosopt	pieczenie i kłucie	nastryk spojówki, niewyraźne widzenie, erozje rogówki, swędzenie oczu, łzawienie			
	Roztwór chlorowodoru dorzolamidu w kroplach do oczu		stan zapalny powiek*, podrażnienie powiek*	zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego*	Podrażnienie, w tym zaczerwienienie*, ból*, sklejanie powiek*, przemijająca krótkowzroczność (ustępująca po zaprzestaniu leczenia), obrzęk rogówki*, hipotonia gałki ocznej*, odwarstwienie naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych)*	uczucie ciała obcego w oku
	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu		przedmiotowe i podmiotowe objawy podrażnienia oka, w tym zapalenie brzegów powiek*, zapalenie rogówki*, osłabienie czucia rogówkowego i objawy suchego oka*	zaburzenia widzenia, w tym zmiany refrakcji (w niektórych przypadkach z powodu odstawienia leku zwężającego źrenicę)*	opadanie powieki, dwojenie (podwójne widzenie), odwarstwienie naczyniówki po zabiegach filtracyjnych* (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania)	swędzenie oczu, łzawienie, zaczerwienienie, niewyraźne widzenie, erozje rogówki
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu				szumy uszne*	
<b>Zaburzenia serca</b>	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu			bradykardia*	ból w klatce piersiowej*, kołatanie serca*, obrzęki*, zaburzenia rytmu	blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Produkt leczniczy	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana**
					serca*, zastoinowa niewydolność serca*, zatrzymanie czynności serca*, blok serca	
	Roztwór chlorowodoru dorzolamidu w kroplach do oczu					kołatanie serca, częstoskurcz
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Roztwór chlorowodoru dorzolamidu w kroplach do oczu					nadciśnienie tętnicze
	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu				niskie ciśnienie*, chromanie, zjawisko Raynauda*, zimne dłonie i stopy*	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Cosopt		zapalenie zatok		skrócenie oddechu, niewydolność oddechowa, nieżyt nosa, skurcz oskrzeli	
	Roztwór chlorowodoru dorzolamidu w kroplach do oczu				krwawienie z nosa*	duszność
	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu			duszność*	skurcz oskrzeli (zwłaszcza u pacjentów z występującymi uprzednio stanami spastycznymi oskrzeli)*, niewydolność oddechowa, kaszel*	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Cosopt	zaburzenia smaku				
	Roztwór chlorowodoru dorzolamidu w kroplach do oczu		nudności*		podrażnienie gardła, suchość jamy ustnej*	
	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu			nudności*, niestrawność*	biegunka, suchość jamy ustnej*	zaburzenia smaku, bóle brzucha, wymioty

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Produkt leczniczy	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Cosopt				kontaktowe zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka	
	Roztwór chlorowodorku dorzolamidu w kroplach do oczu				wysypka*	
	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu				łysienie*, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrenie łuszczycy*	wysypka skórna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu				toczeń rumieniowaty układowy	bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Cosopt			kamica moczowa		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu				choroba Peyroniego*, osłabienie popędu płciowego	zaburzenia funkcji seksualnych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Roztwór chlorowodorku dorzolamidu w kroplach do oczu		osłabienie/zmęczenie*			
	Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu			osłabienie/zmęczenie*		

\*Działania niepożądane, które odnotowano również podczas stosowania produktu leczniczego Cosopt, po wprowadzeniu go do obrotu.

\*\* Dodatkowe działania niepożądane obserwowane u osób stosujących okulistyczne leki beta-adrenolityczne, które mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Cosopt.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309,  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Brak jest uzyskanych u ludzi danych dotyczących przedawkowania w wyniku przypadkowego lub umyślnego spożycia produktu leczniczego Cosopt.

##### Objawy

Otrzymywano doniesienia dotyczące przedawkowania, w wyniku nieuwagi, kropli do oczu zawierających tymololu maleinian. Obserwowano wówczas objawy ogólne podobne do występujących po przedawkowaniu leków blokujących receptory beta-adrenergiczne działających ogólnie: zawroty głowy, ból głowy, skrócenie oddechu, zwolnienie czynności serca, skurcz oskrzeli i zatrzymanie czynności serca. Do najczęściej występujących objawów przedmiotowych i podmiotowych, których należy spodziewać się w przypadku przedawkowania dorzolamidu należą zaburzenia elektrolitowe, rozwój kwasicy oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Dostępne są jedynie ograniczone informacje dotyczące przedawkowania u ludzi w wyniku przypadkowego lub umyślnego spożycia dorzolamidu chlorowodoru. Po doustnym zażyciu odnotowano występowanie senności. Po zastosowaniu miejscowym odnotowano występowanie: nudności, zawrotów głowy, bólu głowy, zmęczenia, zaburzeń snu i trudności w połknięciu.

##### Leczenie

Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy (zwłaszcza potasu) i poziom pH krwi. W badaniach wykazano, że tymololu nie można łatwo usunąć z organizmu metodą dializy.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwjaskrowe i zwężające źrenicę, leki beta-adrenolityczne, tymolol w połączeniach; kod ATC: S01ED51.

##### Mechanizm działania

Cosopt zawiera dwie substancje czynne: dorzolamidu chlorowodorek i tymololu maleinian. Każda z nich zmniejsza podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, jednak mechanizm działania tych substancji jest różny.

Dorzolamidu chlorowodorek silnie hamuje ludzką anhidrazę węglanową II. Hamowanie anhidrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka powoduje zmniejszenie objętości wydzielanej cieczy wodnistej. Prawdopodobnie jest to spowodowane zmniejszeniem szybkości powstawania jonów wodorowęglanowych i wynikającym z tego ograniczeniem transportu sodu i płynu. Tymololu maleinian jest nieselektywnym antagonistą receptorów beta-adrenergicznych. Dokładny mechanizm działania tymololu maleinianu w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego nie jest obecnie wystarczająco poznany, choć badania fluoresceinowe i tonograficzne sugerują, że główne działanie może być związane ze zmniejszeniem ilości powstającej cieczy wodnistej. Jednak w niektórych badaniach zaobserwowano również niewielkie zwiększenie możliwości odpływu cieczy wodnistej. Połączony efekt działania obu tych substancji powoduje większe zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego niż każda z tych substancji podawana osobno.

Po miejscowym podaniu do oka Cosopt zmniejsza podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe bez względu na to, czy jest ono związane z jaskrą. Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe jest głównym czynnikiem ryzyka w patogenezie uszkodzenia nerwu wzrokowego i związanego z jaskrą ograniczenia

pola widzenia. Ten produkt leczniczy zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe nie powodując często towarzyszących przyjmowaniu miotyków działań niepożądanych, takich jak: nocna ślepotą, kurcz akomodacji i zwężenie źrenicy.

### Działanie farmakodynamiczne

#### *Działanie kliniczne*

W badaniach klinicznych trwających do 15 miesięcy, porównywano działanie produktu leczniczego Cosopt wyrażające się zmniejszeniem ciśnienia wewnątrzgałkowego względem 0,5% roztworu tymololu i 2,0% roztworu dorzolamidu, podawanych osobno i razem. Cosopt podawano dwa razy na dobę (rano i wieczorem). Grupę badaną stanowili pacjenci z jaskrą lub podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, u których uznano za właściwe stosowanie w badaniach terapii współistniejącej. Do tej grupy należeli zarówno pacjenci dotychczas nieleczeni, jak i pacjenci, u których zastosowanie tymololu w monoterapii nie dawało odpowiednich wyników. Większość pacjentów przed włączeniem do badania stosowała miejscowy beta-adrenolityk w monoterapii. Analiza wyników badań wykazała, że produkt leczniczy Cosopt podawany dwa razy na dobę powodował większe zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego niż 2% roztwór dorzolamidu podawany trzy razy na dobę lub 0,5% roztwór tymololu podawany dwa razy na dobę. Zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas stosowania produktu leczniczego Cosopt dwa razy na dobę było takie samo, jak zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas jednoczesnego stosowania dorzolamidu dwa razy na dobę i tymololu dwa razy na dobę. Cosopt podawany dwa razy na dobę zmniejszał ciśnienie wewnątrzgałkowe w różnych punktach czasowych w ciągu całego dnia i efekt ten utrzymywał się w trakcie długotrwałego stosowania.

#### Dzieci i młodzież

Przeprowadzono trzymiesięczne kontrolowane badanie, którego głównym celem było udokumentowanie bezpieczeństwa stosowania 2% roztworu dorzolamidu chlorowodoru przeznaczonego do stosowania w okulistyce u dzieci w wieku poniżej 6 lat. W badaniu tym 30 pacjentów w wieku 2 lata lub powyżej, ale poniżej 6 lat, u których ciśnienie wewnątrzgałkowe było niedostatecznie kontrolowane mimo monoterapii dorzolamidem lub tymololem, otrzymywało Cosopt w otwartej fazie badania. Nie określono skuteczności leczenia u tych pacjentów. Cosopt, podawany w tej małej grupie pacjentów dwa razy na dobę, był ogólnie dobrze tolerowany; 19 pacjentów ukończyło leczenie, natomiast 11 musiało je przerwać z powodu zabiegu operacyjnego, zmiany leku lub z innych względów.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Dorzolamidu chlorowodorek

W przeciwieństwie do doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej podanie miejscowe dorzolamidu chlorowodoru umożliwia bezpośrednie działanie leku w obrębie oka po zastosowaniu znacznie mniejszych dawek, co w rezultacie zapewnia znacznie mniejszą ekspozycję układową na lek. W związku z tym, w badaniach klinicznych stwierdzono, że zmniejszeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego nie towarzyszą zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej ani zaburzenia elektrolitowe charakterystyczne dla doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej.

Po zastosowaniu miejscowym dorzolamid przenika do krążenia ogólnego. W celu określenia jego siły działania jako układowego inhibitora anhidrazy węglanowej po podaniu miejscowym, zmierzono stężenia substancji czynnej i jej metabolitów w erytrocytach i osoczu krwi oraz stopień hamowania anhidrazy węglanowej w erytrocytach. Po długotrwałym stosowaniu dorzolamid gromadzi się w erytrocytach ze względu na selektywne wiązanie z anhidrazą węglanową II, a stężenia wolnej substancji czynnej w osoczu krwi pozostają skrajnie małe. Jedynym metabolitem substancji czynnej jest N-deetylo-dorzolamid, który hamuje anhidrazę węglanową II słabiej niż dorzolamid, ale hamuje także izoenzym o mniejszej aktywności (anhydrazę węglanową I). Metabolit ten gromadzi się również w erytrocytach, w których wiąże się głównie z anhidrazą węglanową I. Dorzolamid wiąże się w umiarkowanym stopniu z białkami osocza (około 33%). Dorzolamid jest wydalany głównie w moczu w postaci niezmienionej. Jego metabolit jest także wydalany w moczu. Po zakończeniu

stosowania leku następuje nieliniowe zmniejszanie stężenia dorzolamidu w erytrocytach. Początkowo następuje szybkie zmniejszenie się stężenia substancji czynnej, po czym następuje faza wolniejszej eliminacji z okresem półtrwania wynoszącym około cztery miesiące.

Po doustnym podawaniu dorzolamidu w celu symulacji maksymalnej ekspozycji układowej możliwej po długotrwałym miejscowym stosowaniu dorzolamidu podawanego do oka, stan stacjonarny osiągnięto w ciągu 13 tygodni. W stanie stacjonarnym praktycznie nie stwierdzono w osoczu obecności wolnej substancji czynnej ani jej metabolitu. Stopień zahamowania anhidrazy węglanowej w erytrocytach był mniejszy niż ten, który prawdopodobnie wywiera działanie farmakologiczne na czynność nerek lub układu oddechowego. Podobne rezultaty farmakokinetyczne obserwowano po długotrwałym, miejscowym stosowaniu dorzolamidu chlorowodoru. Jednak u niektórych pacjentów w wieku podeszłym z zaburzeniami czynności nerek (szacunkowy klirens kreatyniny 30-60 ml/min) obserwowano większe stężenie metabolitu w erytrocytach. Nie stwierdzono przy tym istotnych różnic pod względem zahamowania aktywności anhidrazy węglanowej, ani istotnych klinicznie ogólnych działań niepożądanych, które można z tym wiązać.

### Tymololu maleinian

W badaniu z udziałem sześciu osób, dotyczącym stężenia substancji czynnej w osoczu, ekspozycję układową na tymolol określano po stosowaniu miejscowym dwa razy na dobę tymololu maleinianu w postaci 0,5% roztworu przeznaczanego do stosowania w okulistyce. Najwyższe średnie stężenie w osoczu po podaniu dawki porannej wynosiło 0,46 ng/ml, zaś po podaniu dawki wieczornej – 0,35 ng/ml.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Profil bezpieczeństwa poszczególnych składników produktu leczniczego podawanych miejscowo do oka i stosowanych ogólnie jest dobrze znany.

### Dorzolamid

Po podaniu ciężarnym samicom królików toksycznej dawki dorzolamidu, prowadzącej do kwasicy metabolicznej, u płodów obserwowano wady rozwojowe trzonów kręgow.

### Tymolol

W badaniach na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego.

Ponadto nie stwierdzono występowania żadnych działań niepożądanych w obrębie oka u zwierząt, którym podawano miejscowo roztwór oftalmiczny zawierający dorzolamid chlorowodorek i tymololu maleinian lub jednocześnie podawano dorzolamid chlorowodorek i tymololu maleinian. Badania *in vitro* i *in vivo* przeprowadzone dla każdego ze składników nie ujawniły działania mutagennego. Z tego względu zastosowanie produktu leczniczego Cosopt w dawkach leczniczych nie powinno wiązać się z istotnym ryzykiem dla bezpieczeństwa stosowania u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Benzalkoniowy chlorek  
Hydroksyetyloceluloza  
Mannitol (E421)  
Sodu cytrynian dwuwodny (E331)  
Sodu wodorotlenek (E524), do ustalenia pH  
Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 4 tygodnie.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka zawiera 5 ml roztworu. Na rynku mogą być dostępne dwa rodzaje opakowań bezpośrednich.

Biała, półprzezroczysta butelka z polietylenu o małej gęstości z przezroczystą końcówką kroplomierza i białą nasadką lub butelka o nazwie OCUMETER Plus składająca się z półprzezroczystego pojemnika z polietylenu o dużej gęstości z zamkniętą końcówką kroplomierza, giętkiej wyżłobionej ścianki bocznej, którą naciska się w celu zakroplenia produktu oraz dwuczęściowej zakrętki. Dwuczęściowy mechanizm zakrętki przekłupa zamknięcie końcówki kroplomierza przy pierwszym użyciu, a następnie zamyka je, stanowiąc zabezpieczenie przez cały okres stosowania. Nerozerwany pasek zabezpieczający na etykiecie butelki wskazuje, że produkt nie był używany.

Dostępne są następujące wielkości opakowań produktu leczniczego Cosopt:

1 x 5 ml (1 butelka 5 ml)

3 x 5 ml (trójpak zawierający 3 butelki po 5 ml).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Santen Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Finlandia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

4424

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 września 1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 lipca 2015 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**