

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cosopt PF Multi, 20 mg/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 22,26 mg dorzolamidu chlorowodorku, co odpowiada 20 mg dorzolamidu i 6,83 mg tymololu maleinianu, co odpowiada 5 mg tymololu.

Jedna kropla (około 0,03 ml) zawiera około 0,6 mg dorzolamidu i 0,15 mg tymololu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór

Przejrzysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny, lekko lepki roztwór, praktycznie bez widocznych cząstek stałych, o wartości pH 5,5 - 5,9 i osmolalności wynoszącej 240 – 325 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy wskazany jest w leczeniu zwiększonego ciśnienia śródgałkowego u chorych z jaskrą otwartego kąta lub jaskrą w przebiegu zespołu rzekomego złuszczenia (pseudoeksfoliacji), gdy monoterapia lekiem beta-adrenolitycznym jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka wynosi jedną kroplę Cosopt PF Multi do (worka spojówkowego) chorego oka (oczu) dwa razy na dobę.

Jeżeli Cosopt PF Multi stosowany jest jednocześnie z innymi kroplami do oczu stosowanymi miejscowo, przerwa pomiędzy podaniem kolejnych produktów leczniczych powinna wynosić co najmniej dziesięć minut.

Ten produkt leczniczy to sterylny roztwór, bez konserwantów.

Pacjent powinien zostać poinformowany, że należy umyć ręce przed zastosowaniem tego produktu leczniczego i unikać kontaktu zakraplacza z powierzchnią lub okolicą oka, ponieważ może to spowodować obrażenia oka (patrz: Instrukcja stosowania).

Należy także udzielić pacjentowi 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.

Wchłanianie substancji czynnej do krążenia ogólnego można ograniczyć, uciskając ujście przewodu nosowo-łzowego lub zamykając oczy na 2 minuty. Taki zabieg może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych oraz nasilenia miejscowego działania produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności u dzieci.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat (Obecnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku ≥ 2 i < 6 lat są opisane w punkcie 5.1).

Sposób podawania

Należy poinformować pacjenta o prawidłowym postępowaniu z pojemnikiem wielodawkowym. Należy zapoznać się z instrukcją stosowania pojemnika zawartą w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Cosopt PF Multi przeciwwskazany jest u pacjentów z:

- 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 kardiogenym;
- ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub kwasicią hiperchloremiczną;
- nadwrażliwością na jedną lub obie substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Powyższe przeciwwskazania wynikają z przeciwwskazań dotyczących stosowania każdego ze składników produktu leczniczego i nie są charakterystyczne dla produktu 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 PF Multi u osób 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 inne leki okulistyczne stosowane miejscowo, dorzolamid może być wchłaniany do krążenia ogólnego. Dorzolamid zawiera grupę sulfonamidową, typową dla wszystkich sulfonamidów. Z tego względu po podaniu miejscowym mogą wystąpić takie same działania niepożądane, jak po podaniu sulfonamidów ogólnoustrojowo, w tym ciężkie reakcje np. w postaci zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej epidermolizy naskórka. W przypadku stwierdzenia objawów ciężkich działań niepożądanych lub nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

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

Podczas stosowania leków beta-adrenolitycznych 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 anafilaktycznych.

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 lek beta-adrenolityczny o działaniu ogólnym. U tych pacjentów należy ściśle obserwować reakcję. Nie zaleca się stosowania jednocześnie dwóch podawanych miejscowo leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (patrz punkt 4.5).

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

Odstawienie leku

Tak jak w przypadku działających ogólnie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, jeżeli u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca konieczne będzie przerwanie leczenia tymololem podawanym do oka, produkt leczniczy należy odstawiać 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. Gwałtowne przerwanie terapii lekami beta-adrenolitycznymi 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 lekami beta-adrenolitycznymi może pogorszyć objawy myasthenia gravis.

Dodatkowe skutki hamowania anhidrazy węglanowej

Leczenie doustnymi inhibitorami anhidrazy 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 (postać ze środkiem konserwującym) nie zaobserwowano występowania zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, zgłaszane były niezbyt częste przypadki kamicy układu moczowego. Ponieważ Cosopt PF Multi zawiera miejscowo stosowany inhibitor anhidrazy 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 pacjentów z ostrą jaskrą 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) po wewnątrzgałkowym zabiegu chirurgicznym, odnotowano obrzęk i nieodwracalną dekomensację rogówki podczas stosowania dorzolamidu. Możliwość rozwoju obrzęku rogówki jest bardziej prawdopodobna. Zalecając stosowanie produktu leczniczego Cosopt PF Multi 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 maleinian tymololu w postaci kropli do oczu. Jednak w badaniach klinicznych obejmujących 164 pacjentów obserwowanych, przez co najmniej 3 lata, nie zaobserwowano istotnych różnic w wartości średniego ciśnienia śródgałkowego po początkowej stabilizacji. Pacjenci z nadwrażliwością kontaktową na srebro w wywiadzie nie powinni stosować tego produktu leczniczego, ponieważ krople mogą zawierać śladowe ilości srebra z pojemnika.

Stosowanie soczewek kontaktowych

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów używających soczewek kontaktowych.

Dzieci i młodzież

Patrz punkt 5.1.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Cosopt PF Multi z innymi produktami leczniczymi.

W badaniu klinicznym nie stwierdzono interakcji podczas jednoczesnego stosowania tego produktu leczniczego w pojemniku jednodawkowym z następującymi produktami leczniczymi działającymi ogólnie: inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE-I), 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 addytywnego 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 (postać ze środkiem konserwującym) podawany w monoterapii wywiera niewielki wpływ lub nie ma wpływu na wielkość źrenicy, odnotowano sporadyczne przypadki jej rozszerzenia podczas jednoczesnego stosowania beta-adrenolityków w postaci do stosowania do oczu i adrenaliny (epinefryny).

Leki beta-adrenolityczne mogą nasilić działanie hipoglikemiczne środków przeciwcukrzycowych.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu leczniczego Cosopt PF Multi 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 jest wystarczającej ilości danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w ciąży. Nie należy stosować tymololu w czasie 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 leku do pokarmu kobiecego 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 PF Multi.

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.

4.8 Działania niepożądane

Podczas badania klinicznego z zastosowaniem produktu leczniczego COSOPT PF obserwowane działania niepożądane odpowiadały tym, które zgłaszano wcześniej w związku z podawaniem produktu leczniczego COSOPT (postać ze środkiem konserwującym), chlorowodoru dorzolamidu i (lub) maleinianu tymololu.

Podczas badań klinicznych COSOPT (postać ze środkiem konserwującym) podawano 1035 pacjentom. Około 2,4% wszystkich pacjentów przerwało stosowanie produktu leczniczego COSOPT (postać ze środkiem konserwującym) z powodu miejscowych działań niepożądanych ze strony oka; około 1,2% wszystkich pacjentów przerwało stosowanie produktu leczniczego z powodu wystąpienia miejscowych działań niepożądanych wskazujących na alergię lub nadwrażliwość (takich jak stan zapalny powieki i zapalenie spojówki).

W badaniu porównawczym z dawkowaniem wielokrotnym i podwójnym maskowaniem wykazano, że profil bezpieczeństwa produktu leczniczego COSOPT PF jest taki sam jak profil produktu leczniczego COSOPT (postać ze środkiem konserwującym).

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.

Podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłoszono następujące działania niepożądane związane z produktem leczniczym COSOPT PF lub jednym z jego składników czynnych:

[Bardzo często: ($\geq 1/10$), Często: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Rzadko: ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), 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	<u>COSOPT PF</u>				przedmiotowe i podmiotowe objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, wysypka, anafilaksja	
	<u>Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu</u>				przedmiotowe i podmiotowe objawy ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka miejscowa oraz uogólniona, anafilaksja	świąd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu</u>					hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	<u>Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu</u>			depresja*	bezsenność*, koszmary senne*, utrata pamięci	halucynacja
Zaburzenia	<u>Roztwór</u>		ból głowy*		zawroty głowy*,	

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Produkt leczniczy	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana**
układu nerwowego	<u>chlorowodorku dorzolamidu w kroplach do oczu</u>				parestezje*	
	<u>Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu</u>		ból głowy*	zawroty głowy*, omdlenie*	parestezje*, nasilenie przedmiotowych i podmiotowych objawów <i>Myastenia gravis</i> , osłabienie popędu płciowego*, incydent naczyniowo-mózgowy*, niedokrwienie mózgu	
Zaburzenia oka	<u>COSOPT PF</u>	pieczenie i klucie	nastrzyknięcie spojówki, niewyraźne widzenie, erozje rogówki, swędzenie oczu, łzawienie			
	<u>Roztwór chlorowodorku dorzolamidu w kroplach do oczu</u>		stan zapalny powiek*, podrażnienie powiek*	zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego*	podrażnienie z zaczerwienieniem* i bólem*, sklejanie powiek*, przemijająca krótkowzroczność (ustępująca po zaprzestaniu leczenia), obrzęk rogówki*, hipotonia gałki ocznej*, odwarstwienie naczyniówki (po zabiegach filtracyjnych)*	uczucie ciała obcego w oku

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Produkt leczniczy	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana**
	<u>Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu</u>		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
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu</u>				szumy uszne*	
Zaburzenia serca	<u>Roztwór chlorowodorku dorzolamidu w kroplach do oczu</u>					kołatanie serca
	<u>Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu</u>			bradykardia*	ból w klatce piersiowej*, kołatanie serca*, obrzęki*, zaburzenia rytmu serca*, zastoinowa niewydolność serca*, zatrzymanie czynności serca*, blok serca	blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	<u>Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu</u>				niskie ciśnienie*, chromanie, zjawisko Raynauda*, zimne dłonie i stopy*	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>COSOPT PF</u>		zapalenie zatok		skrócenie oddechu, niewydolność oddechowa, nieżyt nosa, rzadkoskurcz oskrzeli	
	<u>Roztwór chlorowodorku dorzolamidu w kroplach do oczu</u>				krwawienie z nosa*	duszność
	<u>Roztwór maleinianu</u>			duszność*	skurcz oskrzeli (zwłaszcza	

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Produkt leczniczy	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana**
	<u>tymololu w kroplach do oczu</u>				u pacjentów z występującymi uprzednio stanami spastycznymi oskrzeli)*, niewydolność oddechowa, kaszel*	
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>COSOPT PF</u>	zaburzenia smaku				
	<u>Roztwór chlorowodorku dorzolamidu w kroplach do oczu</u>		nudności*		podrażnienie gardła, suchość jamy ustnej*	
	<u>Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu</u>			nudności*, niestrawność*	biegunka, suchość jamy ustnej*	zaburzenia smaku, bóle brzucha, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>COSOPT PF</u>				kontaktowe zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna epidermoliza naskórka	
	<u>Roztwór chlorowodorku dorzolamidu w kroplach do oczu</u>				wysypka*	
	<u>Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu</u>				łyśnienie*, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrzenie łuszczycy*	wysypka skórna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu</u>				toczeń rumieniowaty układowy	bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>COSOPT PF</u>			kamica moczowa		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu</u>				choroba Peyroniego*, osłabienie popędu płciowego	zaburzenia funkcji seksualnych
Zaburzenia ogólne i stany	<u>Roztwór chlorowodorku</u>		osłabienie/ zmęczenie*			

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Produkt leczniczy	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana**
w miejscu podania	<u>dorzolamidu w kroplach do oczu</u>					
	<u>Roztwór maleinianu tymololu w kroplach do oczu</u>			osłabienie/ zmęczenie*		

*Działania niepożądane, które odnotowano również podczas stosowania produktu leczniczego COSOPT (postać ze środkiem konserwującym) po wprowadzeniu go do obrotu.

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

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, e-mail: ndl@urpl.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 (postać ze środkiem konserwującym) lub COSOPT PF.

Objawy

Otrzymywano doniesienia dotyczące przedawkowania, w wyniku nieuwagi, kropli do oczu zawierających maleinian tymololu. 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 chlorowodoru dorzolamidu. 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 przeciwwjaskrowe i zwężające źrenicę, leki beta-adrenolityczne, tymolol w połączeniach, kod ATC: S01ED51

Mechanizm działania

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

Chlorowodorek dorzolamidu 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. Maleinian tymololu jest nieselektywnym inhibitorem receptorów beta-adrenergicznych. Dokładny mechanizm działania maleinianu tymololu w obniżaniu ciśnienia śródgałkowego nie jest obecnie wystarczająco poznany, choć badania fluoresceinowe i tonograficzne sugerują, że główne działanie może być związane ze zmniejszeniem ilości powstawania cieczy wodnistej. Jednak w niektórych badaniach zaobserwowano również niewielkie zwiększenie możliwości odpływu cieczy wodnistej. Połączony efekt działania obu tych substancji powoduje większe obniżenie ciśnienia śródgałkowego niż każda z tych substancji podawana osobno.

Po miejscowym podaniu Cosopt PF Multi obniża podwyższone ciśnienie śródgałkowe bez względu na to, czy jest ono związane z jaskrą. Podwyższone ciśnienie śródgałkowe jest głównym czynnikiem ryzyka w patogenezie uszkodzenia nerwu wzrokowego i związanego z jaskrą ograniczenia pola widzenia. Ten produkt leczniczy zmniejsza ciśnienie śródgałkowe 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 (postać ze środkiem konserwującym) wyrażające się obniżeniem ciśnienia śródgałkowego względem 0,5% roztworu tymololu i 2,0% roztworu dorzolamidu, podawanych osobno i razem, dwa razy na dobę (rano i wieczorem). Grupę badaną stanowili pacjenci z jaskrą lub podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym, u których uznano za właściwe stosowanie w badaniach terapii współlistniejącej. 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 lek beta-adrenolityczny w monoterapii. Analiza wyników badań połączonych wykazała, że produkt leczniczy COSOPT (postać ze środkiem konserwującym) podawany dwa razy na dobę powodował większe obniżenie ciśnienia śródgałkowego niż stosowany w monoterapii 2% roztwór dorzolamidu podawany trzy razy na dobę lub 0,5% roztwór tymololu podawany dwa razy na dobę. Obniżenie ciśnienia śródgałkowego podczas stosowania produktu leczniczego COSOPT (postać ze środkiem konserwującym) dwa razy na dobę było takie samo, jak obniżenie ciśnienia śródgałkowego podczas jednoczesnego stosowania dorzolamidu dwa razy na dobę i tymololu dwa razy na dobę. COSOPT (postać ze środkiem konserwującym) podawany dwa razy na dobę obniżał ciśnienie śródgałkowe mierzone w różnych punktach czasowych w ciągu całego dnia i efekt ten utrzymywał się w trakcie długotrwałego stosowania.

W prowadzonym w grupach równoległych badaniu z grupą kontrolną aktywnie leczoną i podwójnym maskowaniem, w którym wzięło udział 261 pacjentów ze stwierdzonym podwyższeniem ciśnienia śródgałkowego (ang. IOP) w jednym lub obu oczach ≥ 22 mmHg, produkt leczniczy COSOPT PF powodował obniżenie ciśnienia śródgałkowego w takim samym stopniu, jak COSOPT (postać ze środkiem konserwującym). Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego COSOPT PF był zbliżony do profilu produktu leczniczego COSOPT (postać ze środkiem konserwującym).

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono trzymiesięczne kontrolowane badanie, którego pierwszoplanowym celem było udokumentowanie bezpieczeństwa stosowania 2% roztworu chlorowodoru dorzolamidu 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 śródgałkowe było niedostatecznie kontrolowane mimo monoterapii dorzolamidem lub tymololem, otrzymywało COSOPT (postać ze środkiem konserwującym) w otwartej fazie badania. Nie określono skuteczności leczenia u tych pacjentów. COSOPT (postać ze środkiem konserwującym), 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

Chlorowodorek dorzolamidu

W przeciwieństwie do doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej podanie miejscowe chlorowodoru dorzolamidu 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 obniżeniu ciśnienia śródgałkowego 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 wolnego leku 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 niezmięnionej. Jego metabolit jest także wydalany w moczu. Po zakończeniu stosowania leku następuje nieliniowe zmniejszanie stężenia dorzolamidu w erytrocytach. Początkowo następuje szybkie zmniejszenie stężenia substancji czynnej, po czym następuje faza wolniejszej eliminacji z okresem półtrwania wynoszącym około cztery miesiące.

Po doustnym podawaniu dorzolamid w celu symulacji maksymalnej ekspozycji układowej możliwej po długotrwałym miejscowym stosowaniu dorzolamid podawanego do oka, stan stacjonarny osiągnięto w ciągu 13 tygodni. W stanie stacjonarnym praktycznie nie stwierdzono w osoczu obecności wolnej substancji czynnej ani 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 chlorowodoru dorzolamidu. 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.

Maleinian tymololu

W badaniu z udziałem sześciu osób, dotyczącym stężenia substancji czynnej w osoczu, ekspozycję układową na tymolol określano po stosowaniu miejscowym dwa razy na dobę maleinianu tymololu w postaci 0,5% roztworu przeznaczonego 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 chlorowodorek dorzolamidu i maleinian tymololu lub jednocześnie podawano chlorowodorek dorzolamidu i maleinian tymololu. Badania *in vitro* i *in vivo* przeprowadzone dla każdego ze składników nie ujawniły działania mutagennego. Z tego względu zastosowanie produktu leczniczego Cosopt PF Multi w dawkach leczniczych nie powinno wiązać się z istotnym ryzykiem dla bezpieczeństwa stosowania u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian
Hydroksyetyloceluloza
Mannitol
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu butelki: 2 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór o objętości 10 ml w białej butelce z polietylenu o małej gęstości (LDPE) z białym kropłomierzem typu Novelia z HDPE i niebieską silikonową membraną oraz z białą zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym.

Wielkości opakowań:

1, 2 lub 3 butelki po 10 ml w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

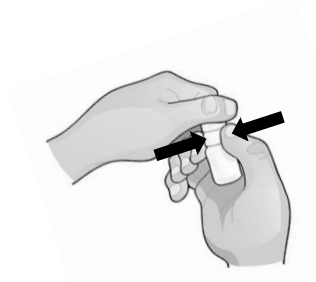
Instrukcja stosowania

Przed podaniem kropli do oczu:

- Umyć ręce przed otwarciem butelki.
- Nie należy stosować leku, jeśli przed pierwszym użyciem pierścień zabezpieczający wokół szyjki butelki jest uszkodzony.
- W przypadku pierwszego użycia, przed podaniem kropli do oka, pacjent powinien wypróbować użycie butelki z kropłomierzem, ściskając ją powoli, aż jedna kropla zostanie wypuszczona z butelki, z dala od oka.
- Jeżeli pacjent jest pewny, że potrafi zakropić pojedynczą kroplę, powinien przyjąć najbardziej komfortową pozycję do zakropienia (może siedzieć, leżeć na plecach albo stanąć przed lustrem).
- Otwierając butelkę po raz pierwszy, odrzucić pierwszą kroplę leku z dala od oka.

Zakrapianie leku:

1. Chwycić buteleczkę bezpośrednio pod nakrętką i otworzyć ją, odkręcając nakrętkę. Nie dotykać niczym końcówki zakraplacza, aby uniknąć zanieczyszczenia roztworu.

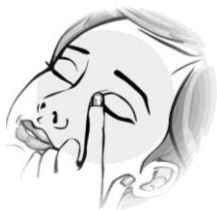


2. Odchylić głowę do tyłu i trzymać buteleczkę nad okiem.

3. Odciągnąć dolną powiekę ku dołowi patrząc do góry. Ścisnąć delikatnie buteleczkę, tak by kropla leku wpadła do oka. Należy pamiętać, że może minąć kilka sekund od ściśnięcia buteleczki do pojawienia się kropli. Nie ścisnąć zbyt mocno.



4. Zamknąć oko i uciskać palcem wewnętrzny kącik oka przez 2 minuty. Pomaga to powstrzymać przedostanie się leku do krążenia ogólnego.



5. W celu zakroplenia leku do drugiego oka, jeśli jest to wskazane przez lekarza, należy powtórzyć czynności z punktów od 2 do 4. Należy skonsultować z lekarzem jak stosować ten lek, gdyż czasami tylko jedno oko wymaga leczenia.
6. Po każdym użyciu należy wstrząsnąć butelką w dół, aby pozbyć się pozostałości roztworu z końcówki butelki. Nie należy dotykać końcówki butelki. Jest to konieczne, aby zapewnić możliwość dalszego wkraplania.



7. Wytrzeć wszelki nadmiar roztworu ze skóry wokół oczu.
8. Po 2 miesiącach stosowania leku Cosopt PF Multi, w butelce pozostanie niewielka ilość roztworu. Nie należy próbować stosować nadmiaru leku pozostałego w butelce. Nie należy stosować leku dłużej niż 2 miesiące po pierwszym otwarciu butelki.

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

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25030

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14/12/2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

02/2020