

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

COSOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține clorhidrat de dorzolamidă 22,26 mg echivalent cu dorzolamidă 20 mg și maleat de timolol 6,83 mg echivalent cu timolol 5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare ml conține clorură de benzalconiu 0,075 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice soluție

Soluție limpede, incoloră până la aproape incoloră, ușor vâscoasă, cu un pH cuprins între 5,5 și 5,8 și o osmolaritate de 242 323 mOsm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Indicat în tratamentul presiunii intraoculare (PIO) crescute la pacienții cu glaucom cu unghi deschis sau glaucom pseudoexfoliativ atunci când monoterapia cu blocant beta-adrenergic cu administrare locală nu este suficientă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza este de o picătură de COSOPT instilată la nivelul sacului conjunctival al ochiului/ochilor afectat/afecțați, de două ori pe zi.

Dacă se utilizează un alt medicament oftalmic cu administrare locală, COSOPT și acest alt medicament trebuie administrate separat la interval de cel puțin 10 minute.

Pacienții trebuie instruiți să-și spele mâinile înainte de utilizare și să nu permită vârfului picurătorului flaconului să atingă ochiul sau zonele din jurul acestuia.

Pacienții trebuie, de asemenea, instruiți că soluțiile oculare, în cazul mănuirii necorespunzătoare, se pot contamina cu bacterii cunoscute a determina în mod frecvent infecții oculare. Leziunile oculare grave și pierderea consecutivă a vederii pot fi rezultatul utilizării de soluții contaminate.

Pacienții trebuie informați asupra mănuirii corecte a flacoanelor.

Mod de administrare

Pentru flacoanele tip OCUMETER PLUS

1. Înainte de prima utilizare a medicamentului, asigurați-vă că banda de siguranță a sigiliului de pe fața flaconului este intactă. Pentru un flacon nedeschis este normal să existe un spațiu între flacon și capac.
2. Întâi spălați-vă mâinile și apoi rupeți banda de siguranță pentru a desigila flaconul.
3. Pentru a deschide flaconul, deșurubați capacul prin răsucire în sensul indicat de săgețile de pe fața superioară a capacului. Nu trageți capacul direct în sus pentru a-l îndepărta de flacon. Prin tragerea capacului direct în sus împiedicați degajarea corespunzătoare a picăturilor.
4. Aplecați capul pe spate și trageți ușor în jos de pleoapa inferioară pentru a forma un „buzunăraș” între pleopă și ochiul dumneavoastră.
5. Răsturnați flaconul și comprimați ușor cu policele (degetul mare) sau cu indexul (degetul arătător) zona indicată ca „Zona de comprimare cu degetul” până când o singură picătură este degajată în ochi, așa cum v-a fost indicat de către medicul dumneavoastră. **NU ATINGEȚI OCHIUL SAU PLEOAPA CU VÂRFUL PICURĂTORULUI.**
6. La aplicarea unei ocluzii a canalului nazo-lacrimonal sau la închiderea pleoapelor timp de 2 minute, absorbția sistemică este redusă. Aceasta poate determina diminuarea reacțiilor adverse sistemice și creșterea activității topice.
7. Dacă după prima deschidere degajarea picăturii se face cu dificultate, puneți la loc capacul flaconului și înșurubați (nu strângeți tare) și apoi scoateți capacul răsucindu-l în direcția opusă sensului indicat de săgețile de pe fața superioară a capacului.
8. Repetați manevrele de la punctele 4 și 5 pentru celălalt ochi, dacă așa v-a indicat medicul dumneavoastră.
9. Închideți flaconul prin înșurubarea capacului până când acesta face contact ferm cu flaconul. Pentru o închidere adecvată, săgeata din stânga capacului trebuie aliniată cu săgeata din stânga etichetei flaconului. Nu forțați înșurubarea capacului, aceasta putând deteriora flaconul și capacul.
10. Vârful picurătorului este astfel realizat încât eliberează o singură picătură; de aceea **NU lărgiți orificiul vârfului picurătorului.**
11. După ce ați folosit toate dozele, în flacon va mai rămâne puțin medicament. Nu trebuie să vă îngrijorați deoarece la umplere s-a adăugat o cantitate suplimentară de medicament și astfel veți beneficia de întreaga cantitate de COSOPT pe care v-a prescris-o medicul dumneavoastră. Nu încercați să scoateți medicamentul în exces din flacon.

Pentru flacoanele din PEJD, prevăzute cu picurător și închise cu capac din PP

1. Spălați-vă pe mâini.
2. Deschideți flaconul. Aveți grijă ca vârful picurătorului să nu atingă ochiul, pielea din jurul ochiului sau degetele.

3. Inclinați capul pe spate și țineți flaconul cu picurătorul deasupra ochiului.
4. Trageți ușor în jos de pleoapa inferioară și priviți în sus. Strângeți ușor flaconul și lăsați o picătură să cadă în spațiul dintre pleoapa inferioară și ochi.
5. Apasați cu un deget colțul intern al ochiului, lângă nas, sau închideți pleoapele timp de 2 minute. Aceasta ajută la împiedicarea trecerii medicamentului în restul corpului.
6. Repetați pașii 3 până la 5 cu celălalt ochi, dacă așa v-a indicat medicul dumneavoastră.
7. Puneți capacul din nou și închideți flaconul bine

Copii și adolescenți

Nu a fost stabilită eficacitatea administrării la copii.

Nu a fost stabilit profilul de siguranță al administrării la copii cu vârsta mai mică de 2 ani (pentru informații privind profilul de siguranță al administrării la copii cu vârsta ≥ 2 ani și < 6 ani, vezi pct. 5.1).

4.3 Contraindicații

COSOPT este contraindicat la pacienți cu:

- boală cu hiperreactivitate a căilor aeriene, inclusiv astm bronșic, antecedente de astm bronșic sau boală pulmonară obstructivă cronică severă.
- bradicardie sinusală, sindrom de sinus bolnav, bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular de gradul II sau III care nu sunt controlate cu pacemaker, insuficiență cardiacă manifestă, șoc cardiogen.
- insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) sau acidoză hipercloremică.
- hipersensibilitate la una sau ambele substanțe active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Contraindicațiile menționate mai sus sunt caracteristice substanțelor active utilizate separat și nu asocierii acestora.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții cardio-vasculare/respiratorii

Similar altor medicamente oftalmice cu administrare topică, timolol se absoarbe sistemic. Datorită componentei beta-adrenergice, timolol, pot să apară aceleași tipuri de reacții adverse cardiovasculare, pulmonare sau alte reacții adverse observate la administrarea sistemică a blocantelor beta-adrenergice. Incidența reacțiilor adverse sistemice legate de medicament după administrarea topică oftalmică este mai mică decât în cazul administrării sistemice. Pentru a reduce absorbția sistemică, vezi pct. 4.2.

Tulburări cardiace:

La pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (cum sunt boala coronariană, angina Prinzmetal și insuficiența cardiacă) și hipotensiune arterială, tratamentul cu blocante beta-adrenergice trebuie evaluat cu atenție și trebuie avută în vedere o schemă terapeutică cu alte substanțe active. Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare trebuie monitorizați pentru detectarea semnelor de agravare a acestor afecțiuni existente, precum și semnele de apariție a reacțiilor adverse.

Datorită efectului negativ pe care îl manifestă asupra timpului de conducere, blocantele beta-adrenergice trebuie administrate cu prudență la pacienții cu bloc cardiac de gradul I.

Tulburări vasculare:

Pacienții cu tulburări/afecțiuni circulatorii periferice severe (cum sunt forme severe ale bolii Raynaud sau ale sindromului Raynaud) trebuie tratați cu prudență.

Tulburări respiratorii:

În urma administrării oftalmice a unor blocante beta-adrenergice la pacienții care sufereau de astm bronșic, au fost raportate reacții adverse respiratorii, incluzând deces din cauza bronhospasmului.

COSOPT trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) ușoară sau moderată și numai dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial.

Insuficiență hepatică

Nu s-a studiat administrarea acestui medicament la pacienții cu insuficiență hepatică și, de aceea, trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.

Reacții imunologice și de hipersensibilitate

Similar altor medicamente oftalmice cu administrare locală, acest medicament poate fi absorbit sistemic. Dorzolamida conține o grupare sulfonamică, conținută de asemenea în sulfonamide. De aceea, aceleași tipuri de reacții adverse observate în cazul administrării sistemice a sulfonamidelor pot să apară și în cazul administrării locale, incluzând reacții adverse severe cum sunt sindrom Stevens – Johnson și necroliză epidermică toxică. Dacă apar semne ale reacțiilor adverse grave sau ale reacțiilor de hipersensibilitate, trebuie întreruptă utilizarea acestui medicament.

În cazul utilizării acestui medicament s-a observat apariția reacțiilor adverse locale oculare similare celor observate în cazul utilizării picăturilor oftalmice care conțin clorhidrat de dorzolamidă. Dacă apar astfel de reacții, trebuie luată în considerare întreruperea administrării acestui medicament.

În timp ce utilizează blocante beta-adrenergice, pacienții cu antecedente de atopie sau antecedente de reacții anafilactice severe la diverși alergeni pot să fie mai reactivi la stimularea repetată cu astfel de alergeni și pot să nu prezinte răspuns terapeutic la doza uzuală de adrenalină utilizată în tratamentul reacțiilor anafilactice.

Tratament concomitent

Efectul asupra presiunii intraoculare sau efectele cunoscute ale beta-blocadei sistemice pot fi potențate atunci când timololul este administrat la pacienți care se află deja sub tratament cu un medicament blocant beta-adrenergic sistemic. Răspunsul acestor pacienți la tratament trebuie atent monitorizat. Nu este recomandată utilizarea a două medicamente blocante beta-adrenergice cu administrare topică (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă de dorzolamidă și inhibitori ai anhidrazei carbonice cu administrare orală nu este recomandată.

Întreruperea terapiei

Similar utilizării blocantelor beta-adrenergice sistemice, dacă este necesară întreruperea administrării oftalmice a timololului, tratamentul trebuie întrerupt treptat la pacienții cu boală cardiacă coronariană.

Efecte suplimentare ale blocadei beta-adrenergice

Hipoglicemie/diabet zaharat:

Medicamentele blocante beta-adrenergice trebuie administrate cu prudență la pacienții care prezintă episoade hipoglicemice spontane sau la cei cu diabet zaharat instabil, deoarece blocantele beta-adrenergice pot masca semnele și simptomele de hipoglicemie acută.

Blocantele beta-adrenergice pot masca și semnele de hipertiroidism. Întreruperea bruscă a tratamentului cu blocante beta-adrenergice poate precipita agravarea simptomelor.

Afecțiuni corneene

Medicamentele oftalmice blocante beta-adrenergice pot induce xeroftalmie. Pacienții cu afecțiuni corneene trebuie tratați cu prudență.

Anestezia din timpul procedurilor chirurgicale

Preparatele oftalmologice blocante beta-adrenergice pot bloca efectele sistemice ale agoniștilor beta-adrenergici, cum este, de exemplu, adrenalina. Medicul anestezist trebuie informat atunci când pacientul se află sub tratament cu timolol.

Tratamentul cu blocante beta-adrenergice poate agrava simptomele miasteniei gravis.

Efecte suplimentare ale inhibării anhidrazei carbonice

Tratamentul cu inhibitori ai anhidrazei carbonice cu administrare orală a fost asociat cu urolitiază, ca rezultat al tulburărilor echilibrului acido-bazic, mai ales la pacienții cu antecedente de litiază renală. Deși nu s-au observat tulburări ale echilibrului acido-bazic în cazul utilizării acestui medicament, urolitiza s-a raportat rar. Deoarece COSOPT conține un inhibitor al anhidrazei carbonice care este absorbit sistemic, pacienții cu antecedente de litiază renală pot avea un risc crescut de apariție a urolitiei în timpul utilizării acestui medicament.

Altele

Abordarea terapeutică a pacienților cu formă acută a glaucomului cu unghi închis necesită intervenții terapeutice suplimentare, pe lângă administrarea medicamentelor hipotensive oculare. Nu s-a studiat administrarea acestui medicament la pacienții cu formă acută a glaucomului cu unghi închis.

La pacienții cu defecte corneene cronice preexistente și/sau antecedente de intervenții chirurgicale intraoculare s-au raportat edem cornean și decompensare corneană ireversibilă în cazul utilizării dorzolamidei. Pacienții cu un număr mic de celule endoteliale prezintă un potențial crescut de apariție a edemului cornean. Se recomandă prudență când se prescrie COSOPT la aceste grupuri de pacienți.

La administrarea de terapii de suprimare a producerii umorii apoase (de exemplu timolol, acetazolamidă) după efectuarea procedurilor de filtrare s-a raportat dezlipire coroidiană.

Similar utilizării altor medicamente antiglaucomatoase, s-a raportat la unii pacienți diminuarea responsivității la maleatul de timolol administrat oftalmic în cazul terapiei îndelungate. Cu toate acestea, în studiile clinice în care 164 pacienți au fost urmăriți timp de cel puțin trei ani, nu s-au observat diferențe semnificative între valorile medii ale presiunii intraoculare după stabilizarea inițială a acestora.

Utilizarea lentilelor de contact

Acest medicament conține clorură de benzalconiu, cu rol de conservant, care poate determina iritație oculară. Lentilele de contact trebuie îndepărtate înainte de administrare și trebuie așteptat cel puțin 15 minute înaintea reaplicării lor. Clorura de benzalconiu este cunoscută a decolora lentilele de contact moi.

Copii și adolescenți

Vezi pct. 5.1.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice cu COSOPT privind interacțiunile medicamentoase.

În studiile clinice, acest medicament s-a utilizat concomitent cu următoarele medicamente cu administrare sistemică fără a se evidenția semne ale interacțiunilor: inhibitori ECA, blocante ale canalelor de calciu, diuretice, antiinflamatoare nesteroidiene inclusiv acid acetilsalicilic și hormoni (de exemplu estrogeni, insulină, tiroxină).

Există un potențial de apariție a efectelor aditive rezultând hipotensiune arterială și/sau bradicardie accentuată atunci când soluția oftalmică de blocante beta-adrenergice este administrată concomitent cu

blocante ale canalelor de calciu, medicamente care epuizează depozitele de catecolamine sau medicamente blocante beta-adrenergice, antiaritmice (inclusiv amiodaronă), glicozide digitalice, parasimpatomimetice, guanetidină, narcotice și inhibitori ai monoaminoxidazei (MAO).

În timpul tratamentului asociat dintre inhibitori CYP2D6 (de exemplu, chinidină, fluoxetină, paroxetină) și timolol s-a raportat un efect de potențare a blocadei beta-adrenergice sistemice (de exemplu, scăderea frecvenței cardiace, depresie).

Deși COSOPT administrat în monoterapie are un efect minim sau nu are efect asupra dimensiunii pupilei, ocazional s-a raportat midriază ca rezultat al utilizării oftalmice concomitente a blocantelor beta-adrenergice și adrenalinei (epinefrinei).

Blocantele beta-adrenergice pot determina accentuarea efectului medicamentelor antidiabetice de scădere a glicemiei.

Medicamentele blocante beta-adrenergice cu administrare orală pot determina exacerbarea hipertensiunii arteriale de rebound care poate să apară ca urmare a întreruperii tratamentului cu clonidină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

COSOPT nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Dorzolamidă

Nu sunt disponibile date clinice adecvate privind expunerea în timpul sarcinii. La iepure, administrarea dorzolamidei a determinat efecte teratogene la doze toxice materne (vezi pct. 5.3).

Timolol

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea timololului la gravide. Timololul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Pentru reducerea absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

Studiile epidemiologice nu au evidențiat efecte malformative, dar au arătat un risc de încetinire a creșterii intrauterine, atunci când blocantele beta-adrenergice sunt administrate pe cale orală. În plus, semne și simptome ale beta-blocadei (cum sunt bradicardie, hipotensiune arterială, deprimare respiratorie și hipoglicemie) au fost observate la nou-născuți, atunci când blocantele beta-adrenergice au fost administrate până în momentul nașterii. În cazul administrării acestui medicament până în momentul nașterii, nou-născutul trebuie monitorizat cu atenție în timpul primelor zile de viață.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dorzolamida este excretată în laptele uman. La femelele de șobolan care alăptează, cărora li s-a administrat dorzolamidă, au fost observate scăderi ale greutății corporale la urmași. Blocantele beta-adrenergice se excretă în laptele matern. Cu toate acestea, la dozele terapeutice de timolol picături oftalmice, este puțin probabil ca în laptele matern să fie prezentă o cantitate suficientă pentru a produce simptomele clinice ale beta-blocadei la sugar. Pentru a reduce absorbția sistemică, vezi pct. 4.2.

În cazul în care tratamentul cu COSOPT este necesar, alăptarea nu este recomandată.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Reacțiile adverse posibile cum ar fi vederea încețoșată pot afecta capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule și/sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În studii clinice pentru COSOPT, reacțiile adverse observate au fost concordante cu cele care au fost raportate anterior în cazul utilizării clorhidratului de dorzolamidă și/sau maleatului de timolol.

În timpul studiilor clinice, 1035 pacienți au fost tratați cu COSOPT. Aproximativ 2,4% din totalul pacienților au întrerupt terapia cu acest medicament datorită reacțiilor adverse locale oculare, iar aproximativ 1,2% din totalul pacienților au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse locale care sugerau apariția unei reacții alergice sau de hipersensibilitate (cum sunt inflamația pleoapei și conjunctivita).

Similar altor medicamente oftalmice administrate local, timolol se absoarbe în circulația sistemică. Aceasta poate determina reacții adverse similare cu cele observate în cazul medicamentelor blocante beta-adrenergice cu administrare sistemică. Incidența reacțiilor adverse sistemice legate de medicament după administrarea topică oftalmică este mai mică decât în cazul administrării sistemice.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cazul utilizării COSOPT sau a uneia dintre substanțele active din componența sa, fie în timpul studiilor clinice, fie conform experienței obținute după punerea pe piață a medicamentului:

[Foarte frecvente: ($\geq 1/10$), Frecvente: ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), Mai puțin frecvente: ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), Rare: ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)]

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Formularea	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută**
Tulburări ale sistemului imunitar	COSOPT				semne și simptome de reacții alergice sistemice, inclusiv angioedem, urticarie, prurit, erupție cutanată tranzitorie, anafilaxie	
	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție				semne și simptome de reacții alergice, inclusiv angioedem, urticarie, erupție cutanată tranzitorie localizată și generalizată, anafilaxie	prurit
Tulburări metabolice și de nutriție	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție					hipoglicemie
Tulburări psihice	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție			depresie*	insomnie*, coșmaruri*, pierderea memoriei	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Formularea	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută**
Tulburări ale sistemului nervos	Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție		cefalee*		amețeli*, parestezii*	
	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție		cefalee*	amețeli*, sincopă*	parestezii*, agravarea semnelor și simptomelor miasteniei gravis, diminuarea libidoului*, accident cerebrovascular*, ischemie cerebrală	
Tulburări oculare	COSOPT	senzație de arsură și înțepătură	hiperemie conjunctivală, vedere încețoșată, eroziune corneană, prurit ocular, lăcrimare			
	Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție		inflamație palpebrală*, iritație palpebrală*	iridociclită*	iritație incluzând eritem*, durere*, formarea de cruste palpebrale*, miopie tranzitorie (care se remite după întreruperea tratamentului), edem cornean*, hipotonie oculară*, dezlipirea coroidelor (după intervențiile chirurgicale de filtrare)*	
	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție		semne și simptome de iritație oculară incluzând blefarită*, keratită*, diminuarea sensibilității corneene și xeroftalmie*	tulburări de vedere incluzând tulburări de refracție (ca urmare a întreruperii terapiei miotice în unele cazuri)*	ptoza, diplopie, dezlipirea coroidelor după intervențiile chirurgicale de filtrare* (vezi pct. 4.4)	prurit ocular, lăcrimare, eritem, vedere încețoșată, eroziune corneană
Tulburări acustice și vestibulare	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție				tinitus*	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Formularea	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută**
Tulburări cardiace	<u>Maleat de timolol</u> <u>picături oftalmice,</u> <u>soluție</u>			bradicardie*	durere toracică*, palpitații*, edeme*, aritmii*, insuficiență cardiacă congestivă*, stop cardiac*, bloc cardiac	bloc atrioventricular, insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	<u>Maleat de timolol</u> <u>picături oftalmice,</u> <u>soluție</u>				hipotensiune arterială*, claudicație, fenomen Raynaud*, membre superioare și inferioare reci*	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<u>COSOPT</u>		sinuzită		dispnee, insuficiență respiratorie, rinită, rareori bronhospasm	
	<u>Clorhidrat de dorzolamidă</u> <u>picături oftalmice,</u> <u>soluție</u>				epistaxis*	
	<u>Maleat de timolol</u> <u>picături oftalmice,</u> <u>soluție</u>			dispnee*	bronhospasm (predominant la pacienții cu afecțiune bronhospastică preexistentă)*, insuficiență respiratorie, tuse*	
Tulburări gastro-intestinale	<u>COSOPT</u>	disgeuzie				
	<u>Clorhidrat de dorzolamidă</u> <u>picături oftalmice,</u> <u>soluție</u>		greață*		iritație faringiană, xerostomie*	
	<u>Maleat de timolol</u> <u>picături oftalmice,</u> <u>soluție</u>			greață*, dispepsie*	diaree, xerostomie*	disgeuzie, dureri abdominale, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<u>COSOPT</u>				dermatită de contact, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Formularea	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută**
	<u>Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție</u>				erupție cutanată tranzitorie*	
	<u>Maleat de timolol picături oftalmice, soluție</u>				alopecie*, erupție cutanată psoriaziformă sau exacerbarea psoriazisului*	erupție cutanată tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<u>Maleat de timolol picături oftalmice, soluție</u>				lupus eritematos sistemic	mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	<u>COSOPT</u>			urolitiază		
Tulburări ale aparatului genital și sânului	<u>Maleat de timolol picături oftalmice, soluție</u>				boală Peyronie*, scăderea libidoului	disfuncție sexuală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție</u>		astenie/fatigabilitate*			
	<u>Maleat de timolol picături oftalmice, soluție</u>			astenie/fatigabilitate*		

*Aceste reacții adverse au fost observate și în cazul utilizării COSOPT, conform experienței dobândite după punerea pe piață a medicamentului.

**Reacții adverse suplimentare au fost observate în cazul administrării oftalmice a blocantelor beta-adrenergice și este posibil să apară și în cazul administrării COSOPT.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

La om, nu sunt disponibile date referitoare la supradozajul prin ingestie accidentală sau intenționată a COSOPT.

Simptome

Au existat raportări de supradozaj din neatenție cu soluție oftalmică care conține maleat de timolol care a determinat efecte sistemice similare celor observate în cazul utilizării sistemice a blocantelor beta-adrenergice, cum ar fi: amețeli, cefalee, dispnee, bradicardie, bronhospasm și asistolie. Cele mai frecvente semne și simptome care pot să apară în cazul supradozajului cu dorzolamidă sunt: dezechilibru electrolitic, apariția unei stări de acidoză și, posibil, a efectelor de la nivelul sistemului nervos central.

La om, sunt disponibile informații limitate referitoare la supradozajul produs prin ingestie accidentală sau intenționată a clorhidratului de dorzolamidă. În cazul ingestiei, s-a raportat apariția somnolenței. În cazul administrării locale s-au raportat următoarele: greață, amețeli, cefalee, fatigabilitate, vise neobișnuite și disfagie.

Tratament

Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Trebuie monitorizate valorile concentrațiilor electrolitilor serici (în special potasiul) și cele ale pH-ului sanguin. Studiile au evidențiat că timololul nu este ușor dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate antiglaucomatoase și miotice, agenți beta-blocanți, combinații ale timololului, codul ATC: S01ED51

Mecanism de acțiune

COSOPT conține două substanțe active: clorhidratul de dorzolamidă și maleatul de timolol. Fiecare dintre aceste componente determină scăderea presiunii intraoculare crescute prin diminuarea secreției umorii apoase, dar realizează aceasta prin mecanisme de acțiune diferite.

La om, clorhidratul de dorzolamidă este un inhibitor puternic al anhidrazei carbonice de tip II. Inhibiția anhidrazei carbonice de la nivelul proceselor ciliare ale ochiului determină scăderea secreției umorii apoase, probabil prin încetinirea formării ionilor de bicarbonat cu reducerea ulterioară a transportului de sodiu și fluid. Maleatul de timolol este un agent blocant neselectiv al receptorilor beta-adrenergici. Mecanismul precis al acțiunii maleatului de timolol prin care determină scăderea presiunii intraoculare nu este pe deplin stabilit în acest moment, deși un studiu cu fluoresceină și studii de tonografie evidențiază că acțiunea predominantă poate fi legată de reducerea formării umorii apoase. Cu toate acestea, în unele studii s-a observat, de asemenea, o ușoară creștere a facilitării drenării umorii apoase. Asocierea acestor două substanțe active are ca efect o reducere suplimentară a presiunii intraoculare (PIO) comparativ cu efectul administrării fiecărui component în parte.

După administrare locală, acest medicament reduce presiunea intraoculară crescută, asociată sau nu glaucomului. Presiunea intraoculară crescută este un factor major de risc implicat în patogeneza leziunilor nervului optic și a limitării câmpului vizual datorită glaucomului. Acest medicament reduce presiunea intraoculară fără a determina reacțiile adverse frecvente apărute în cazul administrării mioticelelor cum ar fi hemeralopia, spasmul de acomodare și miozia.

Efecte farmacodinamice

Efecte clinice

S-au efectuat studii clinice cu durata de până la 15 luni pentru a se compara efectul de reducere a PIO al COSOPT administrat de două ori pe zi (dimineața și seara) față de cel al administrării de timolol 0,5% în

monoterapie și în asociere cu dorzolamidă 2%, la pacienți cu glaucom sau hipertensiune oculară, în cazul cărora s-a considerat în cadrul studiilor ca fiind adecvată terapia asociată. Aceasta a inclus atât pacienți netratați cât și pacienți cu boală insuficient controlată în urma administrării de timolol în monoterapie. Înainte de a se înrola în cadrul studiului, majoritatea acestor pacienți a fost tratată cu un blocant beta-adrenergic cu administrare locală în monoterapie. Într-o analiză a studiilor combinate, efectul de reducere a PIO al COSOPT administrat de două ori pe zi a fost mai mare decât cel al monoterapiei atât cu dorzolamidă 2%, administrată de trei ori pe zi, cât și cu timolol 0,5% administrat de două ori pe zi. Efectul de reducere a PIO al COSOPT administrat de două ori pe zi a fost echivalent cu cel al terapiei concomitente cu dorzolamidă, administrată de două ori pe zi, și timolol, administrat de două ori pe zi. Efectul de reducere a PIO al COSOPT administrat de două ori pe zi a fost demonstrat prin măsurători la diferite intervale de timp pe parcursul zilei, iar acest efect s-a menținut în cazul administrării îndelungate.

Copii și adolescenți

A fost efectuat un studiu clinic controlat cu durată de 3 luni, având ca obiectiv principal determinarea siguranței administrării soluției oftalmice de clorhidrat de dorzolamidă 2% la copii cu vârsta mai mică de 6 ani. În cadrul acestui studiu, 30 pacienți cu vârsta mai mică de 6 ani și mai mare sau egală cu 2 ani, a căror PIO nu era controlată corespunzător prin administrarea de dorzolamidă sau timolol în monoterapie, au primit COSOPT în cadrul unei faze deschise. Eficacitatea administrării la acești pacienți nu a fost stabilită. În cadrul acestui grup mic de pacienți, administrarea COSOPT de două ori pe zi a fost, în general, bine tolerată, un număr de 19 pacienți finalizând perioada de tratament și 11 pacienți întrerupând tratamentul din motive chirurgicale, schimbare a medicației sau alte motive.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Clorhidrat de dorzolamidă

Spre deosebire de administrarea orală a inhibitorilor anhidrazei carbonice, administrarea locală a clorhidratului de dorzolamidă oferă posibilitatea substanței active să își exercite efectele direct la nivelul ochiului, în condițiile administrării unor doze substanțial mai mici și, prin urmare, ale unei expuneri sistemice mai scăzute. În studiile clinice, aceasta a avut ca rezultat o scădere a PIO fără a asocia tulburări ale echilibrului acido-bazic sau modificări ale electroliților, caracteristice administrării orale a inhibitorilor de anhidrază carbonică.

Când este administrată local, dorzolamida ajunge în circulația sistemică. Pentru a evalua potențialul de inhibare sistemică a anhidrazei carbonice după administrare locală, s-au determinat concentrațiile eritrocitară și plasmatică ale substanței active și metabolitelor săi și inhibarea activității anhidrazei carbonice eritrocitare. În timpul administrării cronice, dorzolamida se acumulează în eritrocite ca rezultat al legării selective de AC-II în timp ce se mențin concentrații plasmatică foarte mici ale formei libere a substanței active. În urma metabolizării substanței active rezultă un singur metabolit, N-desetil, care inhibă AC-II mai puțin puternic decât forma nemodificată a substanței active, dar inhibă, de asemenea, o izoenzimă mai puțin activă (AC-I). Metabolitul se acumulează în eritrocite unde se leagă în principal de AC-I. Dorzolamida se leagă moderat de proteinele plasmatică (aproximativ 33%). Dorzolamida este excretată, în principal, în urină sub formă nemodificată; de asemenea, metabolitul este excretat în urină. După încetarea administrării, dorzolamida este eliminată din eritrocite în mod non-linear, rezultând inițial o scădere rapidă a concentrației substanței active, urmată de o fază de eliminare mai lentă caracterizată printr-un timp de înjumătățire de aproximativ 4 luni.

În cazul în care dorzolamida se administrează oral pentru a simula expunerea sistemică maximă după administrarea oftalmică locală pe o perioadă îndelungată, starea de echilibru este atinsă în decurs de 13 săptămâni. La starea de echilibru, nu a existat practic substanță activă sub formă liberă în plasmă; inhibarea AC la nivel eritocitar a fost mai slabă decât s-a anticipat ca fiind necesară pentru apariția unui efect farmacologic la nivel renal sau respirator. Rezultate farmacocinetice similare s-au observat după administrarea locală cronică a clorhidratului de dorzolamidă. Cu toate acestea, unii pacienți vârstnici, cu insuficiență renală (clearance al creatininei estimat la 30 - 60 ml/min) au prezentat concentrații eritrocitare mai mari ale metabolitului, dar nu au prezentat modificări semnificative în ceea ce privește inhibarea

anhidrazei carbonice și nici reacții adverse sistemice semnificative care pot să fie atribuite acestei observații.

Maleat de timolol

Într-un studiu de evaluare a concentrației plasmatice a substanței active la 6 subiecți, s-a determinat expunerea sistemică la timolol după administrarea locală de două ori pe zi a soluției oftalmice de maleat de timolol 0,5%. Valorile medii ale concentrației plasmatice maxime au fost de 0,46 ng/ml după administrarea de dimineață și de 0,35 ng/ml după administrarea de după-amiază.

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul de siguranță al administrării oftalmice și sistemice a ambelor substanțe active componente este bine stabilit.

Dorzolamidă

La iepuri cărora li s-au administrat doze toxice materne de dorzolamidă care au determinat acidoză metabolică au fost observate malformații ale corpurilor vertebrale.

Timolol

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte teratogene.

Mai mult decât atât, nu s-au observat reacții adverse oculare la animalele cărora li s-au administrat local soluții oftalmice de clorhidrat de dorzolamidă și maleat de timolol sau în cazul administrării concomitente a acestora. Studiile *in vitro* și *in vivo* efectuate cu fiecare dintre substanțele active componente nu au evidențiat eventuale potențial mutagen al acestora. De aceea, nu este de așteptat să existe la om vreun factor de risc semnificativ în ceea ce privește siguranța de administrare a dozelor terapeutice de COSOPT.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de benzalconiu

Hidroxietilceluloză

Manitol (E 421)

Citrat de sodiu (E 331)

Hidroxid de sodiu (E 524) pentru ajustarea pH-ului

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

COSOPT trebuie utilizat cel mult 28 zile de la prima deschidere a flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon de tip OCUMETER PLUS alcătuit dintr-un flacon din PEÎD translucidă, conținând 5 ml picături oftalmice, soluție, cu picurător din PEÎD, închis cu capac alcătuit din 2 componente, prevăzut cu bandă de siguranță, ca parte a etichetei produsului. Prin modul în care este fabricat, mecanismul capacului perforează vârful picurătorului, înainte de prima utilizare, după care cele 2 componente se fixează una la cealaltă rezultând un singur capac pe întreaga perioadă de utilizare.

Cutie cu un flacon din PEJD, de culoare albă, translucidă, conținând 5 ml picături oftalmice, soluție, cu picurător din PEJD transparentă, închis cu capac din PP de culoare albă, prevăzut cu bandă de siguranță, ca parte a etichetei produsului

Inviolabilitatea sistemului de administrare este asigurată prin existența benzii de siguranță ca parte a etichetei produsului.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SANTEN OY
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere, Finlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6829/2014/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2014.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie, 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .