

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSLUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

O picătură (aproximativ 0,03 ml) conține în medie 0,6 mg dorzolamidă și 0,15 mg timolol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție

Soluție limpede, incoloră până la aproape incoloră, ușor vâscoasă, practic lipsită de particule vizibile, cu un pH cuprins între 5,5 și 5,9 și o osmolalitate de 240-325 mOsmol/kg.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul presiunii intraoculare (PIO) crescute la pacienții cu glaucom cu unghi deschis sau glaucom pseudoexfoliativ, atunci când monoterapia cu beta-blocante cu administrare locală nu este suficientă.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza este de o picătură de COSOPT fără conservant instilată la nivelul (sacului conjunctival al) ochiului afectat (ochilor afectați), de două ori pe zi.

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

Acest medicament este o soluție sterilă, care nu conține niciun conservant.

Pacienții trebuie instruiți să se spele pe mâini înainte de utilizare și să evite contactul între flacon și ochi sau suprafețele înconjurătoare, deoarece acesta poate provoca leziuni la nivelul ochiului (vezi mod de administrare).

De asemenea, pacienții trebuie instruiți că soluțiile cu administrare oftalmică, în cazul manipulării necorespunzătoare, se pot contamina cu bacterii larg răspândite care determină infecții oculare. Leziunile oculare grave și pierderea consecutivă a vederii pot fi rezultatul utilizării de soluții contaminate.

#### *Copii și adolescenți*

Nu a fost stabilită eficacitatea administrării la copii și adolescenți.

Nu a fost stabilită siguranța administrării la copii cu vârsta sub 2 ani.

Datele disponibile referitoare la siguranța administrării la copii cu vârsta  $\geq 2$  ani și  $< 6$  ani sunt descrise la pct. 5.1.

#### Mod de administrare

Atunci când se efectuează ocluzia canalului nazo-lacrimon sau închiderea pleoapelor timp de 2 minute, absorbția sistemică este redusă. Această manevră poate determina diminuarea reacțiilor adverse sistemice și creșterea activității locale.

Pacienții trebuie fie informați cu privire la manipularea corectă a flaconului multidoză. Vă rugăm să consultați pct. 6.6 pentru modul de administrare.

### **4.3 Contraindicații**

COSOPT fără conservant este contraindicat la pacienții cu:

- afecțiuni cu hiperreactivitate a căilor respiratorii, incluzând astm bronșic, antecedente de astm bronșic sau boală pulmonară obstructivă cronică severă
- bradicardie sinusală, sindrom de nod sinusal 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 din componența medicamentului și nu combinației acestora.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Reacții cardiovasculare/respiratorii

Similar altor medicamente administrate oftalmic, timolol se absoarbe sistemic. Din cauza componentei beta-adrenergice, timolol, pot să apară aceleași tipuri de reacții adverse cardiovasculare, pulmonare și alte reacții adverse observate la medicamentele beta-blocante adrenergice administrate sistemic. Incidența reacțiilor adverse sistemice legate de medicament după administrarea topică oftalmică este mai mică decât după administrarea sistemică. Pentru reducerea absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

#### *Afecțiuni cardiace:*

La pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (cum sunt boala coronariană, angina Prinzmetal și insuficiența cardiacă) și hipotensiune arterială, tratamentul cu beta-blocante adrenergice trebuie foarte atent evaluat și trebuie avut în vedere tratamentul cu alte substanțe active. Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare trebuie monitorizați pentru detectarea semnelor de agravare a acestor afecțiuni și apariția reacțiilor adverse.

Din cauza efectului dromotrop negativ, beta-blocantele trebuie administrate cu prudență la pacienții cu bloc cardiac de gradul I.

#### *Afecțiuni vasculare:*

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

#### *Afecțiuni respiratorii:*

Reacții respiratorii, inclusiv deces din cauza bronhospasmului la pacienții cu astm bronșic, au fost raportate după administrarea oftalmică a unor beta-blocante.

COSOPT fără conservant trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) ușoară/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 astfel de pacienți.

#### *Reacții imunologice și de hipersensibilitate*

Similar altor medicamente oftalmice cu administrare locală, dorzolamida poate fi absorbită sistemic. Dorzolamida conține o grupare sulfonamidică, întâlnită, de asemenea, în sulfonamide. Ca urmare, aceleași tipuri de reacții adverse observate în cazul administrării sistemice a sulfonamidelor pot să apară 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 COSOPT fără conservant.

În timp ce utilizează beta-blocante, pacienții cu antecedente de atopie sau antecedente de reacții anafilactice severe la diverși alergeni pot fi mai reactivi la stimularea repetată accidentală cu astfel de alergeni și pot să nu prezinte răspuns terapeutic la dozele uzuale de adrenalină utilizate în tratamentul reacțiilor anafilactice.

#### *Tratament concomitent*

Efectul asupra presiunii intraoculare sau efectele cunoscute ale beta-blocadei sistemice pot crește când timolol este administrat la pacienți care utilizează deja un medicament beta-blocant cu administrare sistemică. Răspunsul acestor pacienți la tratament trebuie atent monitorizat. Administrarea topică a două medicamente beta-blocante adrenergice nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

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

#### *Întreruperea tratamentului*

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

#### *Efecte suplimentare ale blocării receptorilor beta-adrenergici*

##### *Hipoglicemie/diabet zaharat:*

Medicamentele beta-blocante trebuie administrate cu prudență la pacienții cu hipoglicemie spontană sau la cei cu diabet zaharat instabil, deoarece beta-blocantele pot masca semnele și simptomele de hipoglicemie acută.

De asemenea, beta-blocantele pot masca semnele de hipertiroidism. Întreruperea bruscă a tratamentului cu beta-blocante poate precipita agravarea simptomelor.

#### *Afecțiuni corneene*

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

#### *Anestezia din timpul procedurilor chirurgicale*

Medicamentele oftalmice beta-blocante pot bloca efectele sistemice ale agoniștilor beta-adrenergici, de exemplu ale adrenalinei. Medicii anesteziști trebuie informați dacă pacienții se află sub tratament cu timolol.

Tratamentul cu beta-blocante 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, în special la pacienții cu antecedente de litiază renală. Deși nu s-au observat tulburări ale echilibrului acido-bazic în cazul utilizării COSOPT (forma farmaceutică cu conservant), urolitiază a fost raportată rar. Deoarece COSOPT fără conservant conține un inhibitor al anhidrazei carbonice care este absorbit sistemic, pacienții cu antecedente de litiază renală pot avea un risc crescut de apariție a urolitiază 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 care scad presiunea intraoculară. 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 timpul utilizării dorzolamidei. Pacienții prezintă un risc crescut de apariție a edemului cornean. Se recomandă prudență când se prescrie COSOPT fără conservant la acest grup de pacienți.

La administrarea de tratamente 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, la unii pacienți s-a raportat diminuarea responsivității la maleatul de timolol administrat oftalmic după tratament de lungă durată. 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.

Pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la contact cu argintul nu trebuie să utilizeze acest medicament, deoarece picăturile eliberate pot conține urme de argint provenite din sistemul de închidere al flaconului.

#### Utilizarea lentilelor de contact

Administrarea acestui medicament nu a fost studiată la pacienții care poartă lentile de contact.

#### 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 fără conservant 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 adverse: inhibitori ai ECA, blocante ale canalelor de calciu, diuretice, antiinflamatoare nesteroidiene, incluzând acid acetilsalicilic și hormoni (de exemplu estrogen, insulină, tiroxină).

Există potențialul de apariție a efectelor aditive, rezultând hipotensiune arterială și/sau a bradicardie accentuată când beta-blocantele adrenergice sub formă de soluție oftalmică sunt administrate concomitent cu blocante ale canalelor de calciu, medicamente care epuizează depozitele de catecolamine sau medicamente beta-blocante adrenergice, antiaritmice (incluzând amiodaronă), glicozide digitale, parasimpatomimetice, guanetidină, narcotice și inhibitori ai monoaminoxidazei (MAO).

În timpul tratamentului concomitent cu inhibitori ai izoenzimei CYP2D6 (de exemplu chinidină, fluoxetină, paroxetină) și timolol s-a raportat un efect de potențare a beta-blocadei sistemice (de exemplu scădere a frecvenței cardiace, deprimare cardiacă).

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

Beta-blocantele pot accentua efectul de scădere a glicemiei al medicamentelor antidiabetice.

Medicamentele beta-blocante 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 fără conservant nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

##### Dorzolamida

Nu sunt disponibile date clinice adecvate privind sarcinile expuse. La iepuri, administrarea dorzolamidei a determinat efecte teratogene la doze maternotoxice (vezi pct. 5.3).

##### Timolol

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea timololului la femeile 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 teratogene, dar au arătat un risc de retard al creșterii intrauterine, atunci când beta-blocantele sunt administrate pe cale orală. În plus, semnele și simptomele beta-blocadei (cum sunt bradicardie, hipotensiune arterială, disfuncție respiratorie și hipoglicemie) au fost observate la nou-născuți, atunci când beta-blocantele 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 eliminată în laptele uman. La femelele de șobolan care alăptează, cărora li s-a administrat dorzolamidă, au fost observate scăderi ale greutatei corporale la pui.

Beta-blocantele se excretă în laptele matern. Cu toate acestea, la dozele terapeutice de timolol administrat sub formă de picături oftalmice, este puțin probabil să fie prezente în laptele matern cantități suficiente care să producă simptome clinice de beta-blocadă la sugar. Pentru reducerea absorbției sistemice, vezi pct. 4.2. În cazul în care tratamentul cu COSOPT fără conservant 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 este vederea încețoșată, pot afecta capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule și/sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Într-un studiu clinic pentru COSOPT fără conservant reacțiile adverse observate au fost concordante cu cele care au fost raportate anterior în cazul utilizării de COSOPT (forma farmaceutică cu conservant), clorhidrat de dorzolamidă și/sau maleat de timolol.

În timpul studiilor clinice, 1035 pacienți au fost tratați cu COSOPT (forma farmaceutică cu conservant). Aproximativ 2,4% din totalul pacienților au întrerupt tratamentul cu COSOPT (forma farmaceutică cu conservant) din cauza reacțiilor adverse locale oculare; aproximativ 1,2% din totalul pacienților au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse locale, sugestive pentru reacții alergice sau de hipersensibilitate (cum sunt inflamația pleoapei și conjunctivita).

Într-un studiu comparativ, dublu-orb, cu doze repetate, s-a demonstrat că medicamentul COSOPT fără conservant are un profil de siguranță similar cu COSOPT (forma farmaceutică cu conservant).

Similar altor medicamente oftalmice administrate local, timolol se absoarbe în circulația sistemică. Acesta poate determina reacții adverse similare cu cele observate la medicamentele beta-blocante cu administrare sistemică. Incidența reacțiilor adverse sistemice după administrarea locală oftalmică este mai mică decât cea după administrarea sistemică.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cazul utilizării COSOPT fără conservant sau a uneia dintre substanțele active din compoziția sa, fie în timpul studiilor clinice, fie 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 (care nu poate fi estimată din datele disponibile)]

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Forma farmaceutică/Substanța activă	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută*
Tulburări ale sistemului imunitar	COSOPT fără conservant				semne și simptome de reacții alergice sistemice, inclusiv angioedem, urticarie, prurit, erupție cutanată tranzitorie, anafilaxie	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Forma farmaceutică/Substanța activă	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută*
	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție				semne și simptome de reacții alergice, inclusiv angioedem, urticarie, erupție cutanată tranzitorie localizată și generalizată, anafilaxie	prurit
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție					hipoglicemie
<b>Tulburări psihice</b>	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție			depresie*	insomnie*, coșmaruri*, pierdere a memoriei	halucinație
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție		cefalee*		amețeli*, parestezii*	
	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție		cefalee*	amețeli*, sincopă*	parestezii*, agravare a semnelor și simptomelor miasteniei gravis, diminuare a libidoului*, accident vascular cerebral*, ischemie cerebrală	
<b>Tulburări oculare</b>	COSOPT fără conservant	senzație de arsură și înțepătură	hiperemie conjunctivală, vedere încețoșată, eroziune corneană, prurit ocular, lăcrimare			

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Forma farmaceutică/Substanța activă	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută*
	Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție		inflamație palpebrală*, iritație palpebrală*	iridociclită*	iritație incluzând eritem*, durere*, formare de cruste palpebrale*, miopie tranzitorie (care se remite după întreruperea tratamentului), edem cornean*, hipotonie oculară*, dezlipire a coroidei (după intervențiile chirurgicale de filtrare)*	senzație de corp străin în ochi
	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție		semne și simptome de iritație oculară incluzând blefarită*, keratită*, diminuare a sensibilității corneene și xeroftalmie*	tulburări de vedere incluzând tulburări de refracție (ca urmare a întreruperii tratamentului miotic în unele cazuri)*	ptoză, diplopie, dezlipire a coroidei după intervențiile chirurgicale de filtrare* (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare)	prurit ocular, lăcrimare, eritem, vedere încețoșată, eroziune corneană
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție				tinitus*	
<b>Tulburări cardiace</b>	Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție					palpitații, tahicardie



Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Forma farmaceutică/Substanța activă	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută*
	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție			bradicardie*	durere toracică*, palpitații*, edeme*, aritmii*, insuficiență cardiacă congestivă*, stop cardiac*, bloc cardiac	bloc atrioventricular, insuficiență cardiacă
<b>Tulburări vasculare</b>	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție				hipotensiune arterială*, claudicație, fenomen Raynaud*, membre superioare și inferioare reci*	
	Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție					hipertensiune arterială
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	COSOPT fără conservant		sinuzită		dispnee, insuficiență respiratorie, rinită, rareori bronhospasm	
	Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție				epistaxis*	dispnee
	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție			dispnee*	bronhospasm (predominant la pacienții cu afecțiune bronhospastică preexistentă)*, insuficiență respiratorie, tuse*	
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	COSOPT fără conservant	disgeuzie				
	Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție		greață*		iritație faringiană, xerostomie*	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Forma farmaceutică/Substanța activă	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută*
	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție			greață*, dispepsie*	diaree, xerostomie*	disgeuzie, dureri abdominale, vărsături
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	COSOPT fără conservant				dermatită de contact, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică	
	Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție				erupție cutanată tranzitorie*	
	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție				alopecie*, erupție cutanată psoriaziformă sau exacerbare a psoriazisului*	erupție cutanată tranzitorie
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție				lupus eritematos sistemic	mialgie
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	COSOPT fără conservant			urolitiază		
<b>Tulburări ale aparatului genital și ale sânului</b>	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție				boală Peyronie*, scădere a libidoului	disfuncție sexuală
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Clorhidrat de dorzolamidă picături oftalmice, soluție		astenie/fatigabilitate*			
	Maleat de timolol picături oftalmice, soluție			astenie/fatigabilitate*		

\*Aceste reacții adverse au fost observate și în cazul utilizării COSOPT (forma farmaceutică cu conservant), după punerea pe piață a medicamentului.

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după punerea pe piață a 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 la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

## 4.9 Supradozaj

La om, nu sunt disponibile date referitoare la supradozajul prin ingestie accidentală sau intenționată a COSOPT (forma farmaceutică cu conservant) sau COSOPT fără conservant.

### Simptome

S-au raportat cazuri de supradozaj accidental 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 sunt amețeli, cefalee, dispnee, bradicardie, bronhospasm și stop cardiac. 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, efecte la nivelul sistemului nervos central.

La om, sunt disponibile informații limitate referitoare la supradozajul 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 anormale și disfagie.

### Tratament

Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere. Trebuie monitorizate valorile concentrațiilor electrolitilor plasmatici (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: antiglaucomatoase și miotice, medicamente beta-blocante, combinații ale timololului, codul ATC: S01ED51

### Mecanism de acțiune

COSOPT fără conservant conține două substanțe active: clorhidrat de dorzolamidă și maleat 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. Inhibarea 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 blocant neselectiv al receptorilor beta-adrenergici. Mecanismul de acțiune precis al 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 indică faptul 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 reducerea suplimentară a presiunii intraoculare (PIO), comparativ cu efectul administrării fiecărui component în monoterapie.

După administrare locală, COSOPT fără conservant reduce presiunea intraoculară crescută, asociată sau nu glaucomului. Presiunea intraoculară crescută este un factor de risc major implicat în patogeneza leziunilor nervului optic și a limitării câmpului vizual induse de glaucom. Acest medicament reduce presiunea intraoculară, fără a determina reacțiile adverse care apar frecvent în cazul administrării mioticelor, cum ar fi hemeralopia, spasmul de acomodare și mioza.

### 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 (forma farmaceutică cu conservant) administrat de două ori pe zi (dimineața și seara) cu efectele administrării de timolol 0,5% în monoterapie și în asociere cu dorzolamidă 2% la pacienți cu glaucom sau hipertensiune intraoculară, în cazul cărora, în cadrul studiilor, s-a considerat ca fiind adecvat tratamentul asociat. Aceasta a inclus atât pacienți netratați, cât și pacienți cu afecțiune insuficient controlată în urma administrării de timolol în monoterapie. Înainte de includerea în studiu, majoritatea pacienților au fost tratați cu un beta-blocant cu administrare locală în monoterapie. Într-o analiză a studiilor combinate, efectul de reducere a PIO al COSOPT (forma farmaceutică cu conservant) administrat de două ori pe zi a fost mai puternic 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 (forma farmaceutică cu conservant) administrat de două ori pe zi a fost echivalent cu cel al tratamentului concomitent cu dorzolamidă administrată de două ori pe zi și timolol administrat de două ori pe zi. Efectul de reducere a PIO al COSOPT (forma farmaceutică cu conservant) 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 de lungă durată.

Într-un studiu dublu-mascat, cu grupuri paralele, controlat cu martor activ terapeutic, efectuat la 261 pacienți cu presiune intraoculară crescută  $\geq 22$  mm Hg la unul sau la ambii ochi, COSOPT a avut un efect de reducere a PIO echivalent cu cel exercitat de COSOPT (forma farmaceutică cu conservant). Profilul de siguranță al COSOPT fără conservant este similar cu al COSOPT (forma farmaceutică cu conservant).

### Copii și adolescenți

A fost efectuat un studiu clinic controlat cu durata de 3 luni, având ca criteriu final principal evaluarea siguranței administrării soluției oftalmice de clorhidrat de dorzolamidă 2% la copiii cu vârsta sub 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 a fost controlată corespunzător prin administrarea de dorzolamidă sau timolol în monoterapie, au fost tratați cu COSOPT (forma farmaceutică cu conservant) în cadrul unei faze deschise. Eficacitatea la acești pacienți nu a fost stabilită. În cadrul acestui grup mic de pacienți, administrarea COSOPT (forma farmaceutică cu conservant) 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 permite 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 reduse. În studiile clinice, aceasta a avut ca rezultat o scădere a PIO, fără a asocia tulburări ale echilibrului acido-bazic sau electrolitice caracteristice administrării orale a inhibitorilor de anhidrază carbonică.

Atunci 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 metaboliților săi și inhibarea activității anhidrazei carbonice eritrocitare. După administrare repetată, 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 eliminată, 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-liniar, rezultând inițial o scădere rapidă a concentrației substanței active, urmată de o fază de eliminare mai lentă, caracterizată printr-un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ patru luni.

În cazul în care dorzolamida se administrează oral pentru a simula expunerea sistemică maximă după administrarea oftalmică locală de lungă durată, 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 redusă 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 repetată a clorhidratului de dorzolamidă. Cu toate acestea, unii pacienți vârstnici cu insuficiență renală ( $Cl_{cr}$  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 clinice sistемice semnificative care pot să fie atribuite acestei constatări.

#### Maleat de timolol

Într-un studiu de evaluare a concentrației plasmatică a substanței active la șase subiecți, s-a determinat expunerea sistemică la timolol după administrarea locală de două ori pe zi de maleat de timolol 0,5% sub formă de soluție oftalmică. Valorile medii ale concentrației plasmatică 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 sistемice a ambelor substanțe active componente este bine stabilit.

#### Dorzolamidă

La iepuri, cărora li s-au administrat doze maternotoxice de dorzolamidă care au determinat acidoză metabolică, au fost observate malformații ale corpilor vertebrali.

#### 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 un potențial mutagen al acestora. Ca urmare, nu se anticipează vreun factor de risc semnificativ la om în ceea ce privește siguranța administrării de doze terapeutice de COSOPT fără conservant.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidroxietylceluloză  
Manitol (E421)  
Citrăt de sodiu  
Hidroxid de sodiu soluție 1N pentru ajustarea pH-ului  
Apă pentru preparate injectabile.

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

După deschiderea flaconului multidoză: 2 luni

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a medicamentului, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

10 ml soluție în flacon multidoză din polietilenă de joasă densitate, prevăzut cu un picurător Novelia de culoare albă, din polietilenă de înaltă densitate, valvă din silicon de culoare albastră și capac alb cu filet antifracție din polietilenă de înaltă densitate.

Mărimi de ambalaj:

Ambalaje cu 1, 2 sau 3 flacoane (a câte 10 ml) în cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **Mod de administrare**

#### **Înainte de instilarea picăturilor oftalmice:**

- Pacientul trebuie să se spele pe mâini înainte de deschiderea flaconului multidoză.
- A nu se utiliza acest medicament dacă se observă că sigiliul din jurul gâtului flaconului multidoză este rupt înainte de a-l utiliza pentru prima dată.
- Când se utilizează flaconul pentru prima oară, înainte de a instila o picătură în ochi, pacientul trebuie să exerseze utilizarea flaconului, apăsând ușor pentru a elibera o picătură în afara ochiului.
- Când pacientul este sigur că poate elibera pe rând câte o picătură, își va alege poziția cea mai confortabilă pentru instilarea picăturilor (pacientul poate să stea așezat, culcat pe spate sau în fața unei oglinzi).
- De fiecare dată când se deschide un flacon multidoză nou, prima picătură trebuie aruncată, pentru a activa flaconul.

#### **Instilare:**

1. Se ține flaconul multidoză imediat de sub capac și se răsuțește capacul pentru a-l deschide. Vârful flaconului multidoză nu trebuie atins în niciun fel, pentru a evita contaminarea soluției.



2. Pacientul trebuie să își aplece capul pe spate și să țină flaconul multidoză deasupra ochiului.
3. Pacientul trebuie să tragă în jos de pleoapa inferioară și să privească în sus. Se apasă ușor flaconul multidoză în zona mediană și se lasă o picătură să cadă în ochi. A se reține faptul că pot trece câteva secunde între apăsare și căderea picăturii. A nu se apăsa prea tare flaconul multidoză.



4. Pacientul trebuie să închidă ochiul și să apese cu degetul în unghiul intern al acestuia, timp de aproximativ două minute. Această manevră ajută la oprirea pătrunderii medicamentului în restul organismului.



5. Se repetă instrucțiunile 2 - 4 pentru a elibera o picătură în celălalt ochi, conform recomandărilor terapeutice. Uneori, trebuie tratat doar un singur ochi și medicul va oferi pacientului informațiile necesare cu privire la ochiul afectat.
6. După fiecare utilizare și înainte de înșurubare, flaconul multidoză trebuie agitat o dată în direcția descendentă, fără a atinge vârful flaconului, pentru a îndepărta orice lichid rezidual din vârful. Acest lucru este necesar pentru a asigura eliberarea picăturilor ulterioare.



7. Se șterge orice urmă de soluție în exces rămasă pe pielea din jurul ochiului.

8. La sfârșitul perioadei de valabilitate de 2 luni în timpul utilizării medicamentului, vor mai rămâne câteva picături de COSOPT în flacon. Pacientul nu trebuie să utilizeze excesul de medicament rămas în flacon după ce a terminat cura de tratament. Picăturile oftalmice nu trebuie utilizate timp de mai mult de 2 luni după prima deschidere a flaconului multidoză.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Santen Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Finlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15045/2023/01-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări – Noiembrie 2018  
Reînnoirea autorizației – Iunie 2023

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2023