

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

COSOPT 20 mg/ml +5 mg/ml οφθαλμικές σταγόνες , διάλυμα

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 22.26 mg dorzolamide hydrochloride που αντιστοιχεί σε 20 mg dorzolamide και 6.83 mg timolol maleate που αντιστοιχεί σε 5 mg timolol.

Έκδοχα: Benzalkonium chloride 0.075mg/ml

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα.

Διαυγές άχρωμο ως σχεδόν άχρωμο, ελαφρώς ιξώδες διάλυμα.

#### 4.1 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

##### Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενδείκνυται για τη θεραπεία της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοικτής γωνίας ή ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα, όταν η μονοθεραπεία με βήτα-αποκλειστή δεν είναι επαρκής.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η δοσολογία είναι μία σταγόνα COSOPT στο θόλο του επιπεφυκότα πάσχοντα οφθαλμό(-ούς) δύο φορές ημερησίως.

Εάν χρησιμοποιείται κάποιος άλλος τοπικός οφθαλμικός παράγοντας, το <COSOPT> και ο άλλος παράγοντας πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον με δέκα λεπτά διαφορά.

Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να πλένουν τα χέρια τους πριν από τη χρήση και να αποφεύγουν την επαφή του άκρου του φιαλιδίου με τον οφθαλμό ή τις γύρω περιοχές.

Οι ασθενείς πρέπει επίσης να ενημερώνονται ότι τα οφθαλμικά διαλύματα, εάν δεν χρησιμοποιούνται κατάλληλα, μπορεί να επιμολυνθούν από κοινά βακτηρίδια, που είναι γνωστό ότι προκαλούν οφθαλμικές μολύνσεις. Η χρήση επιμολυσμένων διαλυμάτων μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στον οφθαλμό και επακόλουθη απώλεια της όρασης.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τη σωστή χρήση των φιαλιδίων OCUMETER Plus

### Οδηγίες χρήσης

1. Πριν τη χρήση αυτού του φαρμάκου για πρώτη φορά, σιγουρευτείτε ότι οι Γραμμές Ασφαλείας στην πρόσθια πλευρά του φιαλιδίου είναι άθικτες. Κενό μεταξύ του φιαλιδίου και του πώματος υπάρχει στο μη ανοιγμένο φιαλίδιο.
2. Ξεκολλήστε την ταινία Ασφαλείας ώστε να αποσφραγιστεί.
3. Για να ανοίξετε το φιαλίδιο, ξεβιδώστε το κάλυμμα στρίβοντας όπως δείχνουν τα βέλη στο πάνω μέρος του πώματος. Μην απομακρύνετε το πώμα απότομα και μακριά από το φιαλίδιο. Απομακρύνοντας το πώμα απότομα, παρεμποδίζετε την ορθή χρήση του σταγονομετρικού φιαλιδίου.
4. Γύρτε προς τα πίσω το κεφάλι σας και τραβήξτε ελαφρώς προς τα κάτω το βλέφαρό σας ώστε να σχηματιστεί μια θήκη ανάμεσα στο βλέφαρο και τον οφθαλμό σας.
5. Αναποδογυρίστε το φιαλίδιο, και πιέστε ελαφρώς με τον αντίχειρά σας ή το δείκτη στην 'Περιοχή Πίεσης Δαχτύλου' έως ότου γίνει ενστάλαξη μίας μεμονωμένης σταγόνας εντός του οφθαλμού σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.  
**ΜΗΝ ΑΚΟΥΜΠΑΤΕ ΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ Ή ΤΟ ΒΛΕΦΑΡΟ ΣΑΣ ΜΕ ΤΟ ΑΚΡΟ ΤΟΥ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ.**
6. Εάν η ενστάλαξη γίνεται με δυσκολία μετά από το πρώτο άνοιγμα, επανατοποθετήστε το πώμα στο φιαλίδιο και βιδώστε (Μην βιδώνετε περισσότερο από όσο χρειάζεται) και μετά αφαιρέστε στρίβοντας το πώμα κατά την αντίθετη φορά όπως περιγράφεται με τα βέλη στο πάνω μέρος του πώματος.
7. Επαναλάβετε τα στάδια 4 και 5 στον άλλο οφθαλμό, εάν έχετε τέτοιες οδηγίες από το γιατρό σας.
8. Επανατοποθετήστε το πώμα γυρνώντας το έως ότου ακουμπήσει ερμητικά στο φιαλίδιο.  
Το βέλος στην αριστερή πλευρά του πώματος πρέπει να είναι στοιχισμένο με το βέλος της αριστερής πλευράς της ετικέτας του φιαλιδίου για το κατάλληλο κλείσιμο. Μην βιδώνετε περισσότερο από όσο χρειάζεται, μπορεί να καταστρέψετε το φιαλίδιο και το πώμα.
9. Το άκρο του σταγονομετρικού φιαλιδίου έχει σχεδιασθεί για την ενστάλαξη μίας μόνο σταγόνας, για αυτό το λόγο ΜΗΝ διευρύνετε την οπή του άκρου του σταγονομετρικού φιαλιδίου.
10. Αφού έχετε χρησιμοποιήσει όλες τις δόσεις, θα παραμείνει μικρή ποσότητα του κολλυρίου COSOPT στο φιαλίδιο. Δεν θα πρέπει να ανησυχήσετε αφού έχει προστεθεί επιπλέον ποσότητα του COSOPT και εσείς λαμβάνετε όλη την ποσότητα που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας. Μην επιχειρήσετε να αφαιρέσετε το πλεονάζον φάρμακο από το φιαλίδιο.

### Παιδιατρική χρήση

Η αποτελεσματικότητα στους παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί  
Η ασφάλεια στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί  
(Για πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας  $\geq 2$  και  $< 6$  ετών, αναφερθείτε στην παράγραφο 5.1).

#### 4.3 Αντενδείξεις

Το COSOPT αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- αντιδραστική νόσο των αεραγωγών συμπεριλαμβανομένων του βρογχικού άσθματος ή ιστορικό βρογχικού άσθματος, ή σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- κολπική βραδυκαρδία, δευτέρου ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενές σοκ
- σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ( $\text{CrCl} < 30 \text{ml/min}$ ) ή υπερχλωραιμική οξέωση.
- υπερευαισθησία στη μία ή και στις δύο δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Τα παραπάνω βασίζονται στα μεμονωμένα συστατικά και δεν αφορούν αποκλειστικά το συνδυασμό.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Καρδιαγγειακές/ Αναπνευστικές Αντιδράσεις

Όπως και άλλοι τοπικά χορηγούμενοι οφθαλμικοί παράγοντες, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να απορροφηθεί συστηματικά. Το συστατικό timolol είναι ένας βήτα-αποκλειστής. Ως εκ τούτου, οι ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται με τη συστηματική χορήγηση βήτα-αποκλειστών είναι δυνατόν να συμβούν και με την τοπική χορήγηση, συμπεριλαμβανομένων της επιδείνωσης της στηθάγχης Prinzmetal, επιδείνωσης των σοβαρών διαταραχών της κυκλοφορίας των περιφερικών και κεντρικών αγγείων και της υπότασης.

Εξαιτίας του συστατικού timolol maleate, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ικανοποιητικά η καρδιακή ανεπάρκεια πριν την έναρξη της θεραπείας με COSOPT. Σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρής καρδιακής νόσου, πρέπει να παρακολουθούνται τα σημεία καρδιακής ανεπάρκειας και πρέπει να ελέγχονται οι σφύξεις.

Μετά τη χορήγηση timolol maleate έχουν αναφερθεί αναπνευστικές και καρδιακές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου λόγω βρογχόσπασμου σε ασθενείς με άσθμα και σπάνια θάνατος που συνδέεται με καρδιακή ανεπάρκεια.

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Το COSOPT δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και γι αυτό πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

##### Ανοσολογία και Υπερευαισθησία

Όπως και άλλοι τοπικά χορηγούμενοι οφθαλμικοί παράγοντες, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να απορροφηθεί συστηματικά. Το dorzolamide περιέχει μία σουλφοναμιδική ομάδα, που ανευρίσκεται επίσης στις σουλφοναμίδες. Ως εκ τούτου οι ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται με τη συστηματική χορήγηση των σουλφοναμιδών είναι δυνατόν να συμβούν και με την τοπική χορήγηση.

Εάν εμφανισθούν σημεία σοβαρών αντιδράσεων ή υπερευαισθησία, διακόψτε τη χρήση αυτού του σκευάσματος.

Τοπικές οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες, παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με τις οφθαλμικές σταγόνες dorzolamide hydrochloride, έχουν αναφερθεί με το COSOPT. Εάν εμφανισθούν τέτοιες αντιδράσεις, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας με COSOPT.

Κατά τη λήψη βήτα-αποκλειστών, οι ασθενείς με ιστορικό κληρονομικής αλλεργίας ή ιστορικό σοβαρής αναφυλακτοειδούς αντίδρασης σε μία ποικιλία αλλεργιογόνων, μπορεί να εμφανίσουν μεγαλύτερη αντίδραση σε τυχαία, διαγνωστική ή θεραπευτική επαναλαμβανόμενη επίδραση τέτοιων αλλεργιογόνων. Αυτοί οι ασθενείς είναι δυνατόν να μην αντιδράσουν στις συνήθεις δόσεις επινεφρίνης που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των αναφυλακτοειδών αντιδράσεων.

#### Ταυτόχρονη Θεραπεία

Η ακόλουθη θεραπεία δεν συνιστάται να χορηγείται ταυτόχρονα :

- dorzolamide και από του στόματος χορηγούμενοι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης.
- τοπικοί βήτα-αδρενεργικοί αποκλειστές.

#### Διακοπή της θεραπείας

Όπως με τους συστηματικούς βήτα-αποκλειστές, εάν είναι απαραίτητη η διακοπή του οφθαλμικού timolol σε ασθενείς με στεφανιαία καρδιακή νόσο, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται βαθμιαία.

#### Πρόσθετες Επίδράσεις των βήτα-Αποκλειστών

Η θεραπεία με βήτα-αποκλειστές μπορεί να καλύψει ορισμένα συμπτώματα υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή υπογλυκαιμία.

Η θεραπεία με βήτα-αποκλειστές μπορεί να καλύψει ορισμένα συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού. Απότομη διακοπή της θεραπείας με βήτα-αποκλειστή μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση των συμπτωμάτων.

Η θεραπεία με βήτα-αποκλειστές μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα της μυασθένειας gravis.

#### Πρόσθετες Επίδράσεις των Αναστολέων της Καρβονικής Ανυδράσης

Η θεραπεία με από του στόματος αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης έχει συνδεθεί με ουρολιθίαση σαν αποτέλεσμα διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας, κυρίως σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λίθων στα νεφρά. Αν και δεν έχουν παρατηρηθεί με το COSOPT διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, έχει αναφερθεί σπάνια ουρολιθίαση. Επειδή το COSOPT περιέχει έναν τοπικό αναστολέα της καρβονικής ανυδράσης ο οποίος απορροφάται συστηματικά, ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λίθων στα νεφρά μπορεί να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για ουρολιθίαση με τη χρήση COSOPT.

#### Άλλα

Η αντιμετώπιση ασθενών με οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας απαιτεί επιπρόσθετες θεραπευτικές παρεμβάσεις εκτός από τη χορήγηση οφθαλμικών υποτασικών παραγόντων. Το COSOPT δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

Οίδημα του κερατοειδούς και μη αναστρέψιμη ανεπάρκεια αντιρόπησης του κερατοειδούς

έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με προϋπάρχοντα χρόνια προβλήματα του κερατοειδούς και/ή ιστορικό ενδοφθάλμιας χειρουργικής επέμβασης κατά τη διάρκεια χορήγησης dorzolamide. Τοπική dorzolamide θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Έχει αναφερθεί αποκόλληση χοριοειδούς ταυτόχρονα με οφθαλμική υπόταση μετά από εφαρμογή μεθόδων διήθησης με χορήγηση θεραπειών μείωσης του υδατοειδούς υγρού.

Όπως και με άλλα αντιγλαυκωματικά φάρμακα, έχει αναφερθεί σε μερικούς ασθενείς μειωμένη ανταπόκριση στο οφθαλμικό timolol maleate μετά από θεραπεία μεγάλης διάρκειας. Ωστόσο, σε κλινικές μελέτες στις οποίες παρακολούθηθηκαν 164 ασθενείς για τουλάχιστον τρία χρόνια, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη μέση ενδοφθάλμια πίεση μετά την αρχική σταθεροποίηση.

#### Χρήση Φακών Επαφής

Το COSOPT περιέχει το συντηρητικό benzalkonium chloride, το οποίο μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό των οφθαλμών. Απομακρύνετε τους φακούς επαφής πριν την ενστάλαξη και περιμένετε τουλάχιστον 15 λεπτά πριν την επανατοποθέτηση. Το benzalkonium chloride είναι γνωστό ότι αποχρωματίζει τους μαλακούς φακούς επαφής.

Παιδιατρική χρήση

Βλέπε παράγραφο 5.1

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων με το COSOPT.

Σε κλινικές μελέτες, το COSOPT χρησιμοποιήθηκε ταυτόχρονα με τις ακόλουθες συστηματικά χορηγούμενες φαρμακευτικές ουσίες χωρίς ενδείξεις ανεπιθύμητων ενεργειών: αναστολείς -ΜΕΑ, αναστολείς διαύλων ιόντων ασβεστίου, διουρητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης και ορμόνες (όπως οιστρογόνα, ινσουλίνη, θυροξίνη).

Ωστόσο, υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης αθροιστικών επιδράσεων και εμφάνιση υπότασης και/ή εκσεσημασμένης βραδυκαρδίας όταν οφθαλμικό διάλυμα timolol maleate συγχωρηγείται με αναστολείς της αντλίας ιόντων ασβεστίου χορηγούμενους από το στόμα, με φάρμακα που προκαλούν μείωση των κατεχολαμινών ή β-αδρενεργικούς αποκλειστές, αντιαρρυθμικά (συμπεριλαμβανομένου του amiodarone), γλυκοσιδών της δακτυλίτιδας, παρασυμπαθομιμητικά, ναρκωτικά και αναστολείς της μονοάμινο οξειδάσης (ΜΑΟ).

Πιθανότητα για συστηματικό β-αποκλεισμό (όπως μειωμένος καρδιακός ρυθμός, κατάθλιψη) έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπείας με αναστολείς του CYP2D6 (π.χ. κινιδίνη, SSRIs) και timolol.

Αν και το COSOPT μόνο του έχει μικρή ή καθόλου επίδραση στη διάμετρο της κόρης, έχει αναφερθεί περιστασιακά μυδρίαση ως αποτέλεσμα της ταυτόχρονης χρήσης οφθαλμικού διαλύματος timolol maleate και επινεφρίνης (αδρεναλίνης).

Οι βήτα-αποκλειστές μπορεί να αυξήσουν την υπογλυκαιμική επίδραση των αντιδιαβητικών παραγόντων.

Οι βήτα-αδρενεργικοί αποκλειστές μπορούν να επιδεινώσουν την επανεμφανιζόμενη (rebound)

υπέρταση η οποία μπορεί να εμφανίζεται μετά τη διακοπή της κλονιδίνης.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

##### Χρήση κατά την Κύηση

Το COSOPT δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

##### Dorzolamide

Δεν διατίθενται επαρκή κλινικά δεδομένα για εγκύους που εκτέθηκαν. Στα κουνέλια το dorzolamide είχε τερατογενή επίδραση σε δόσεις μητροτοξικές (βλέπε παράγραφο 5.3).

##### Timolol

Καλά ελεγχόμενες επιδημιολογικές μελέτες με συστηματικούς βήτα-αποκλειστές δεν έδειξαν τερατογενείς επιδράσεις, αλλά ορισμένες φαρμακολογικές επιδράσεις όπως η βραδυκαρδία παρατηρήθηκαν στα έμβρυα ή τα νεογνήνητα. Εάν το COSOPT χορηγηθεί έως τη γέννηση, το νεογνήνητο πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά τις πρώτες ημέρες της ζωής του.

##### Χρήση κατά τη Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό αν το dorzolamide απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Σε αρουραίους που βρίσκονταν σε γαλουχία και ελάμβαναν dorzolamide, παρατηρήθηκε μειωμένη αύξηση του σωματικού βάρους των απογόνων που θήλαζαν. Το timolol εμφανίζεται στο μητρικό γάλα. Εάν η θεραπεία με το COSOPT θεωρείται απαραίτητη, η γαλουχία δεν συνιστάται.

#### **4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως θάμβος όρασης, μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικά για το COSOPT και οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιορίστηκαν σε εκείνες που είχαν αναφερθεί πιο πριν με dorzolamide hydrochloride και/ή timolol maleate.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, 1035 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με COSOPT. Περίπου 2,4% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία με COSOPT λόγω τοπικών οφθαλμικών ανεπιθύμητων ενεργειών και περίπου το 1,2% όλων των ασθενών διέκοψε λόγω τοπικών ανεπιθύμητων ενεργειών οφειλόμενων σε αλλεργία ή υπερευαισθησία (όπως φλεγμονή των βλεφάρων και επιπεφυκίτιδα).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το COSOPT ή κάποιο από τα συστατικά του είτε κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών είτε κατά τη διάρκεια που κυκλοφορεί το προϊόν στην αγορά:

[Πολύ Συχνές ( $\geq 1/10$ ) Συχνές ( $\geq 1/100$ , έως  $< 1/10$ ), Όχι Συχνές ( $\geq 1/1.000$ , έως  $< 1/100$ ), Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ , έως  $< 1/1.000$ )]

##### **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:**

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate

Σπάνιες: συστηματικός ερυθματώδης λύκος

***Διαταραχές του νευρικού συστήματος:***

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Dorzolamide hydrochloride

Συχνές: κεφαλαλγία\*

Σπάνιες: ζάλη\*, παραισθησία\*

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate

Συχνές: κεφαλαλγία\*

Οχι συχνές: ζάλη\*, κατάθλιψη\*

Σπάνιες : αϋπνία\*, εφιάλτες\*, απώλεια μνήμης, παραισθησία\*, αύξηση των σημείων και συμπτωμάτων της μυασθένειας gravis, μειωμένη libido\*, αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο\*.

***Οφθαλμικές διαταραχές:***

COSOPT:

Πολύ Συχνές: οφθαλμικός καύσος και νυγμός

Συχνές : διήθηση επιπεφυκότα, θολή όραση, εξέλκωση κερατοειδούς, κνησμός στους οφθαλμούς, δακρύρροια.

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Dorzolamide hydrochloride

Συχνές : φλεγμονή των βλεφάρων\*, ερεθισμός των βλεφάρων\*

Οχι συχνές: ιριδοκυκλίτιδα\*

Σπάνιες: ερεθισμός συμπεριλαμβανομένης της ερυθρότητας\*, πόνος\*, εφελκίδωση των βλεφάρων\*, παροδική μυωπία (που αποκαθίσταται μετά τη διακοπή της θεραπείας), οίδημα του κερατοειδούς\*, οφθαλμική υποτονία\* και αποκόλληση χοριοειδούς (μετά από διηθητική χειρουργική επέμβαση) \*

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate

Συχνές : σημεία και συμπτώματα οφθαλμικού ερεθισμού συμπεριλαμβανομένων της βλεφαρίτιδας\*, κερατίτιδας\*, μειωμένης ευαισθησίας του κερατοειδούς και ξηροφθαλμία\*

Οχι συχνές: Οπτικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων των διαθλαστικών αλλαγών (οφειλόμενων στη διακοπή της μυωπικής θεραπείας σε μερικές περιπτώσεις) \*

Σπάνιες: βλεφαρόπτωση, διπλωπία, αποκόλληση χοριοειδούς (μετά από διηθητική χειρουργική επέμβαση) \*.

***Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:***

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate

Σπάνιες: εμβοές\*

***Καρδιακές και αγγειακές διαταραχές:***

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate

Οχι συχνές: βραδυκαρδία\*, συγκοπή\*

Σπάνιες: υπόταση\*, θωρακικό άλγος\*, αίσθημα παλμών\*, οίδημα\*, αρρυθμία\*, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια \*, καρδιακός αποκλεισμός\*, συγκοπή\*, εγκεφαλική ισχαιμία, χωλότητα, Φαινόμενο Raynaud, ψυχρά χέρια και πόδια\*.

***Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:***

COSOPT :

Συχνές: παραρινοκολπίτιδα

Σπάνιες: δύσπνοια, αναπνευστική ανεπάρκεια, ρινίτιδα.

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Dorzolamide hydrochloride

Σπάνιες: επίσταξη\*

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate:

Όχι συχνές: δύσπνοια\*

Σπάνιες: βρογχόσπασμος (κυρίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αποφρακτική νόσο) \*, βήχας\*.

***Γαστρεντερικές διαταραχές:***

COSOPT :

Πολύ Συχνές: ανωμαλίες στη γεύση

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Dorzolamide hydrochloride

Συχνές : ναυτία\*

Σπάνιες : ερεθισμός του φάρυγγα, ξηροστομία\*

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate :

Όχι συχνές: ναυτία\*, δυσπεψία\*

Σπάνιες: διάρροια, ξηροστομία\*.

***Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:***

COSOPT :

Σπάνιες: δερματίτιδα εξ επαφής

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Dorzolamide hydrochloride

Σπάνιες: εξάνθημα\*

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate :

Σπάνιες: αλωπεκία\*, εξάνθημα που μοιάζει με ψωρίαση ή επιδείνωση της ψωρίασης\*.

***Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:***

COSOPT:

Όχι συχνές: ουρολιθίαση

***Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:***

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate :

Σπάνιες: νόσος Peyronie's

***Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:***

COSOPT :

Σπάνιες: σημεία και συμπτώματα συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος, της κνίδωσης, του κνησμού, του εξανθήματος, της αναφυλαξίας και σπανίως του βρογχόσπασμου.

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Dorzolamide hydrochloride

Συχνές : αδυναμία/κόπωση\*

Οφθαλμικές σταγόνες, διάλυμα Timolol maleate :

Όχι συχνές: αδυναμία /κόπωση\*



\* Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν επίσης με το COSOPT κατά την κυκλοφορία του στην αγορά.

#### Εργαστηριακά ευρήματα

Το COSOPT σε κλινικές μελέτες δεν σχετίστηκε με κλινικά σημαντικές διαταραχές ηλεκτρολυτών.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία όσον αφορά την υπερδοσολογία στον άνθρωπο μετά από τυχαία ή εσκεμμένη λήψη COSOPT .

#### Συμπτώματα

Έχουν υπάρξει αναφορές τυχαίας υπερδοσολογίας με οφθαλμικό διάλυμα timolol maleate που είχε αποτέλεσμα συστηματικές επιδράσεις παρόμοιες με εκείνες που εμφανίζονται με τους συστηματικούς β-αδρενεργικούς αναστολείς όπως ζάλη, κεφαλαλγία, δύσπνοια, βραδυκαρδία, βρογχόσπασμος και ανακοπή της καρδιακής λειτουργίας. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα που αναμένονται από την υπερδοσολογία με dorzolamide είναι διαταραχές στο ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών, εμφάνιση κατάστασης οξέωσης και πιθανές επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Περιορισμένα μόνο στοιχεία είναι διαθέσιμα σχετικά με την υπερδοσολογία στον άνθρωπο κατά την τυχαία ή προγραμματισμένη λήψη του dorzolamide hydrochloride. Με την από του στόματος λήψη, έχει αναφερθεί υπνηλία. Κατά την τοπική χορήγηση τα ακόλουθα έχουν αναφερθεί: ναυτία, ζάλη, κεφαλαλγία, κόπωση, ανωμαλίες στα όνειρα και δυσφαγία.

#### Θεραπεία

Η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών στον ορό (κυρίως το κάλιο) και το pH του αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται. Μελέτες έχουν δείξει ότι το timolol δεν απομακρύνεται εύκολα με αιμοδιύλιση .

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

**Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:** Αντιγλαυκωματικά σκευάσματα και μυωτικά, Παράγοντες βήτα αποκλεισμού, Timolol, συνδυασμοί, Κωδικός ATC :S01ED51

#### Μηχανισμός δράσης

Το COSOPT αποτελείται από δύο συστατικά: το dorzolamide hydrochloride και το timolol maleate. Το καθένα από αυτά τα δύο συστατικά ελαττώνει την αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση μειώνοντας την έκκριση του υδατοειδούς υγρού, αλλά αυτό γίνεται με διαφορετικό μηχανισμό δράσης.

Το dorzolamide hydrochloride είναι ένας ισχυρός αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης II. Η αναστολή της καρβονικής ανυδράσης στις ακτινοειδείς προβολές του οφθαλμού, μειώνει την έκκριση του υδατοειδούς υγρού, ενδεχομένως μέσω της επιβράδυνσης του σχηματισμού διττανθρακικών ιόντων με επακόλουθη μείωση της μεταφοράς νατρίου και ύδατος. Το timolol maleate είναι ένας μη εκλεκτικός αποκλειστής των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Ο

ακριβής μηχανισμός δράσης του timolol maleate στη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης προς το παρόν δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως, αν και μία μελέτη με φλουορεσκαίνη και μελέτες τονογραφικές δείχνουν ότι η κύρια δράση του μπορεί να σχετίζεται με τη μειωμένη παραγωγή του υδατοειδούς υγρού. Εν τούτοις σε μερικές μελέτες παρατηρήθηκε επίσης μία μικρή αύξηση στην ευκολία ροής του υδατοειδούς υγρού. Η δράση από το συνδυασμό αυτών των δύο παραγόντων οδηγεί σε επιπλέον μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) συγκρινόμενη με τη χορήγηση καθενός από τα μεμονωμένα συστατικά.

Μετά την τοπική χορήγηση, το COSOPT μειώνει την αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, είτε αυτή συνδέεται με γλαύκωμα είτε όχι. Η αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση είναι ένας μείζων παράγοντας κινδύνου στην παθογένεση της βλάβης του οπτικού νεύρου και της απώλειας οπτικού πεδίου λόγω γλαυκώματος. Το COSOPT μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση χωρίς τις συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες των μυωτικών όπως η νυκταλωπία, η σύσπαση προσαρμογής και η μύση.

#### Φαρμακοδυναμικές Επιδράσεις

##### Κλινικές επιδράσεις

Κλινικές μελέτες διάρκειας έως 15 μήνες διεξήχθησαν για να συγκρίνουν την επίδραση του COSOPT b.i.d (χορήγηση το πρωί και πριν τον ύπνο) στη μείωση της ΕΟΠ με 0,5% timolol και 2,0% dorzolamide χορηγούμενα μεμονωμένα και ταυτόχρονα, σε ασθενείς με γλαύκωμα ή οφθαλμική υπερτονία για τους οποίους η ταυτόχρονη θεραπεία θεωρήθηκε κατάλληλη στις μελέτες. Έτσι συμπεριελήφθησαν τόσο ασθενείς που δεν ακολουθούσαν θεραπευτική αγωγή όσο και ασθενείς που δεν ελέγχονταν επαρκώς με μονοθεραπεία με timolol. Στους περισσότερους ασθενείς χορηγήθηκε μονοθεραπεία με τοπικούς βήτα-αποκλειστές πριν την είσοδο στη μελέτη. Από ανάλυση των μελετών σε συνδυασμό, η επίδραση του COSOPT b.i.d στη μείωση της ΕΟΠ ήταν μεγαλύτερη από αυτή της μονοθεραπείας είτε με 2% dorzolamide t.i.d (τρεις φορές την ημέρα) ή με 0,5% timolol b.i.d. Η επίδραση του COSOPT b.i.d στη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης ήταν ισοδύναμη με αυτή της συγχορήγησης θεραπείας με dorzolamide b.i.d και timolol b.i.d. Η επίδραση του COSOPT b.i.d στη μείωση της ΕΟΠ αποδείχθηκε καθώς μετρήθηκε σε διάφορες χρονικές στιγμές σε όλη τη διάρκεια της ημέρας και αυτή η επίδραση διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας χορήγησης.

##### Παιδιατρική χρήση

Έχει διεξαχθεί μία ελεγχόμενη μελέτη 3 μηνών με πρωταρχικό στόχο την τεκμηρίωση της ασφάλειας του dorzolamide hydrochloride οφθαλμικού διαλύματος 2% σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών. Σ' αυτή τη μελέτη, 30 ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών και μεγαλύτεροι από ή έως 2 ετών, των οποίων η ΕΟΠ δεν ελέγχθηκε επαρκώς με μονοθεραπεία με dorzolamide ή timolol, έλαβαν COSOPT με μία ανοιχτή διαδικασία. Η αποτελεσματικότητα σ' αυτούς τους ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί. Σ' αυτή τη μικρή ομάδα ασθενών, η χορήγηση COSOPT δύο φορές την ημέρα ήταν γενικά καλά ανεκτή με 19 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία και 11 ασθενείς που διέκοψαν για χειρουργική επέμβαση, αλλαγή της θεραπείας ή άλλους λόγους.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Dorzolamide Hydrochloride

Αντίθετα με τους χορηγούμενους από το στόμα αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης, η τοπική χορήγηση της dorzolamide hydrochloride επιτρέπει στη δραστική ουσία να ασκεί τη δράση του απ' ευθείας στον οφθαλμό σε αισθητά χαμηλότερες δόσεις και ως εκ τούτου με μικρότερη συστηματική έκθεση. Σε κλινικές μελέτες, αυτό είχε ως αποτέλεσμα τη

μείωση της ΕΟΠ χωρίς την εμφάνιση διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας ή μεταβολές των ηλεκτρολυτών που είναι χαρακτηριστικό των από του στόματος χορηγουμένων αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης.

Όταν το dorzolamide χορηγείται τοπικά, φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία. Για την εκτίμηση της πιθανής συστηματικής αναστολής της καρβονικής ανυδράσης μετά από τοπική χορήγηση, μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις της δραστικής ουσίας και του μεταβολίτη του στα ερυθρά αιμοσφαίρια και στο πλάσμα, καθώς επίσης και η αναστολή της καρβονικής ανυδράσης στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Κατά τη μακροχρόνια χορήγηση του dorzolamide αθροίζεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια ως αποτέλεσμα της εκλεκτικής σύνδεσης με την CA-II ενώ εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις ελεύθερης δραστικής ουσίας παραμένουν στο πλάσμα. Η αρχική δραστική ουσία σχηματίζει ένα N-desethyl-μεταβολίτη ο οποίος αναστέλλει την CA-II σε μικρότερο βαθμό από ότι η αρχική δραστική ουσία καθώς επίσης αναστέλλει και ένα λιγότερο δραστικό ισόένζυμο (CA-I). Ο μεταβολίτης επίσης αθροίζεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια όπου συνδέεται πρωτίστως με την CA-I. Το dorzolamide συνδέεται σε μέτριο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου 33%). Το dorzolamide απεκκρίνεται αυτούσια κυρίως με τα ούρα: ο μεταβολίτης της επίσης αποβάλλεται στα ούρα. Μετά το τέλος της χορήγησης, το dorzolamide απομακρύνεται από τα ερυθρά αιμοσφαίρια μη γραμμικά, με αποτέλεσμα αρχικά να έχουμε ταχεία ελάττωση της συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας, η οποία ακολουθείται από μία φάση βραδύτερης αποβολής με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου τέσσερις μήνες.

Όταν το dorzolamide χορηγήθηκε από το στόμα ώστε να προσομοιασθεί με την υψηλότερη συστηματική έκθεση μετά από μακροχρόνια τοπική οφθαλμική χορήγηση, σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε μέσα σε 13 εβδομάδες. Στη σταθερή αυτή κατάσταση πράγματι δεν υπήρχε καθόλου ελεύθερη δραστική ουσία ή μεταβολίτης του στο πλάσμα. Η αναστολή της καρβονικής ανυδράσης στα ερυθρά αιμοσφαίρια ήταν μικρότερη από εκείνη που θεωρείται απαραίτητη για τη φαρμακολογική επίδραση στη νεφρική λειτουργία ή την αναπνοή. Παρόμοια φαρμακοκινητικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν μετά από χρόνια τοπική χορήγηση dorzolamide hydrochloride. Ωστόσο σε μερικούς ηλικιωμένους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κατ'εκτίμηση CrCl 30–60 ml/min) βρέθηκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις του μεταβολίτη στα ερυθρά αιμοσφαίρια, αλλά όχι ιδιαίτερης σημασίας διαφορές στην αναστολή της καρβονικής ανυδράσης ενώ καμία κλινικά σημαντική συστηματική ανεπιθύμητη ενέργεια δεν αποδόθηκε άμεσα σε αυτό το εύρημα.

#### Timolol Maleate

Σε μία μελέτη όπου μετρήθηκε η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στο πλάσμα έξι ατόμων, η συστηματική έκθεση στο timolol εκτιμήθηκε μετά από τοπική χορήγηση του οφθαλμικού διαλύματος timolol 0.5 % δύο φορές ημερησίως. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά την πρωινή χορήγηση ήταν 0.46 ng/ml και μετά την απογευματινή δόση ήταν 0.35 ng/ml.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Το οφθαλμικό και συστηματικό προφίλ ασφαλείας των μεμονωμένων συστατικών είναι καλά τεκμηριωμένο.

#### **Dorzolamide**

Στα κουνέλια στα οποία δόθηκαν μητροτοξικές δόσεις dorzolamide που σχετίζονται με μεταβολική οξέωση, παρατηρήθηκαν δυσμορφίες του σκελετικού σώματος.

Timolol

Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν τερατογόνο επίδραση

Επιπλέον δεν εμφανίσθηκαν οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε πειραματόζωα στα οποία χορηγήθηκε τοπικά οφθαλμικό διάλυμα dorzolamide hydrochloride και timolol maleate ή ταυτόχρονη χορήγηση dorzolamide hydrochloride και timolol maleate. Μελέτες in vivo και in vitro με κάθε ένα από τα συστατικά δεν αποκάλυψαν μεταλλαξιογόνο δυνατότητα. Επομένως με θεραπευτικές δόσεις COSOPT δεν αναμένεται κανένας σημαντικός κίνδυνος για την ανθρώπινη ασφάλεια.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος των εκδόχων**

Benzalkonium chloride.

Hydroxyethyl cellulose

Mannitol(E 421)

Sodium citrate (E 331)

Sodium hydroxide(E 524) για την αναπροσαρμογή του pH

Ενέσιμο ύδωρ.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

Το COSOPT δεν πρέπει να χρησιμοποιείται περισσότερο από 28 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη**

Να φυλάσσεται το φιαλίδιο στον εξωτερικό περιέκτη, ώστε να προστατεύεται από το φως.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το OCUMETER Plus οφθαλμικό σταγονομετρικό φιαλίδιο είναι ένας ημιδιαφανής περιέκτης από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας, με προστατευμένο σταγονομετρικό ρύγχος, εύκαμπτη πλευρική επιφάνεια με γραμμές η οποία πιέζεται για την ενστάλαξη του διαλύματος και κάλυμμα που αποτελείται από 2 μέρη συναρμολογημένα μαζί. Το κάλυμμα αυτό έχει μηχανισμό ο οποίος τρυπά το προστατευμένο σταγονομετρικό ρύγχος κατά την πρώτη χρήση και έπειτα αυτά ταιριάζουν μεταξύ τους ώστε να αποτελούν ένα μόνο κάλυμμα κατά τη διάρκεια της χορήγησης. Απόδειξη ότι το φιαλίδιο είναι σφραγισμένο και δεν έχει ανοιχθεί, αποτελεί η ταινία ασφαλείας στην ετικέτα του περιέκτη. Το OCUMETER Plus οφθαλμικό σταγονομετρικό φιαλίδιο περιέχει 5ml διαλύματος.

Το COSOPT διατίθεται στις ακόλουθες συσκευασίες:

1 x 5 ml (απλοί περιέκτες των 5 ml)

3 x 5 ml (τρεις περιέκτες των 5 ml)

6 x 5 ml (έξι περιέκτες των 5 ml)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε  
Οδός Τατοΐου  
Ταχ.Θυρ. 52894  
146 10 Νέα Ερυθραία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Ανανέωση: 48236/8-7-2010**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ  
8-7-2010**