

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COSOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml, collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml contiene 22,26 mg di dorzolamide cloridrato, corrispondenti a 20 mg di dorzolamide, e 6,83 mg di timololo maleato, corrispondenti a 5 mg di timololo.
Eccipienti: benzalconio cloruro 0,075 mg/ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione chiara, da incolore a quasi incolore, leggermente viscosa, con un pH tra 5,5 e 5,8, e una osmolarità di 242-323 mOsM.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Indicato per il trattamento della pressione endoculare (PIO) elevata in pazienti con glaucoma ad angolo aperto o glaucoma pseudoesfoliativo, quando la monoterapia con beta-bloccanti per uso topico non è sufficiente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose è una goccia di COSOPT nell'occhio o negli occhi affetti (sacco congiuntivale) due volte al giorno.

Se si usa un altro agente oftalmico topico, COSOPT e l'altro agente devono essere somministrati ad almeno 10 minuti di distanza.

Informare il paziente che deve lavarsi le mani prima dell'uso ed evitare che la punta del contagocce venga a contatto con l'occhio o con le zone circostanti.

Bisogna inoltre informare il paziente che, le soluzioni oftalmiche, se manipolate impropriamente, possono essere contaminate da batteri comuni che notoriamente causano infezioni oculari. L'uso di soluzioni infette può causare gravi danni all'occhio e conseguente perdita della visione.

I pazienti devono essere informati sul corretto uso dei contenitori.

Modo di somministrazione

1. Lavarsi le mani.
2. Aprire il contenitore. Fare particolare attenzione che la punta del contenitore contagocce non tocchi l'occhio, la pelle intorno all'occhio o le dita.

3. Inclinare il capo all'indietro e tenere il contenitore capovolto sopra l'occhio.
4. Tirare la palpebra inferiore verso il basso e guardare in alto. Tenere il contenitore e premere delicatamente sui lati appiattiti del contenitore e lasciare cadere una goccia nello spazio tra la palpebra inferiore e l'occhio.
5. Premere con un dito l'angolo interno dell'occhio, vicino al naso, o chiudere le palpebre per 2 minuti. Questo aiuta a impedire che il medicinale passi nel resto del corpo.
6. Ripetere i punti da 3 a 5 con l'altro occhio se prescritto dal medico.
7. Rimettere il tappo e chiudere con fermezza il contenitore.

[solo contenitori OCUMETER PLUS]

1. Prima di usare il medicinale per la prima volta assicurarsi che la fascetta di sicurezza situata sulla parte anteriore del contenitore sia intatta. Uno spazio fra contenitore e tappo è normale per un contenitore che non è ancora stato aperto.
2. Per prima cosa lavare le mani, quindi strappare la fascetta di sicurezza per rompere il sigillo.
3. Per aprire il contenitore, svitare il tappo ruotandolo nel senso indicato dalle frecce che si trovano sulla sommità del tappo. Non tirare via il tappo direttamente dal contenitore. Tirare via il tappo direttamente impedirà al contagocce di funzionare correttamente.
4. Inclinare il capo all'indietro e tirare leggermente verso il basso la palpebra inferiore, in modo da formare una tasca fra la palpebra e l'occhio.
5. Capovolgere il contenitore e premere leggermente con il pollice o l'indice a livello dell'area comprimibile fino a che non sia stata introdotta una singola goccia nell'occhio, come prescritto dal proprio medico. **NON METTERE A CONTATTO LA PUNTA DEL CONTAGOCCE CON L'OCCHIO O CON LA PALPEBRA.**
6. Quando si effettua l'occlusione del dotto nasolacrimale o la chiusura delle palpebre per 2 minuti, l'assorbimento sistemico è ridotto. Questo può portare ad una riduzione degli effetti collaterali sistemici e ad un aumento dell'attività locale.
7. Se la somministrazione delle gocce risulta difficile dopo aver aperto il contenitore la prima volta, ricollocare il tappo sul contenitore e stringere (non eccessivamente) e poi rimuovere girando il tappo nella direzione opposta come indicato dalle frecce che si trovano alla sommità del tappo.
8. Ripetere i punti 4 e 5 per l'altro occhio, qualora il medico abbia prescritto il trattamento per entrambi gli occhi.
9. Riavvitare il tappo ermeticamente. La freccia che si trova sul lato sinistro del tappo deve essere allineata alla freccia che si trova sul lato sinistro dell'etichetta del contenitore per ottenere una chiusura adeguata. Non stringere eccessivamente per evitare di danneggiare il contenitore e il tappo.
10. Il contagocce è calibrato per l'emissione di una singola goccia; quindi, **NON** allargare il foro del contagocce.
11. Una volta esaurite le dosi, il contenitore conterrà ancora dei residui di medicinale. Il contenitore contiene infatti un eccesso di medicinale per assicurare la disponibilità della dose

completa di COSOPT prescritta dal medico. Non rimuovere l'eccesso di medicinale dal contenitore.

Popolazione pediatrica

L'efficacia nei pazienti pediatrici non è stata dimostrata.

La sicurezza nei pazienti pediatrici al di sotto dei 2 anni di età non è stata dimostrata (per informazioni riguardo il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici di età uguale o superiore a 2 anni e inferiore a 6 anni vedere paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

COSOPT è controindicato in pazienti con:

- malattia reattiva delle vie aeree, inclusa l'asma bronchiale, o anamnesi positiva per asma bronchiale, o malattia polmonare cronica ostruttiva grave
- bradicardia sinusale, sindrome del seno malato, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con pacemaker, insufficienza cardiaca conclamata, shock cardiogeno
- compromissione renale grave (*clearance* della creatinina < 30 ml/min) o acidosi ipercloremica
- ipersensibilità verso uno o entrambi i principi attivi o uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Le suddette controindicazioni si riferiscono ai componenti e non sono specifiche dell'associazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni cardiovascolari/respiratorie

Come altri agenti oftalmici per uso topico il timololo è assorbito per via sistemica. A causa del componente beta-adrenergico, timololo, possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse cardiovascolari, polmonari ed altre osservate con agenti bloccanti beta-adrenergici sistemici. L'incidenza di ADR sistemiche dopo somministrazione oftalmica per uso topico è più bassa rispetto alla somministrazione per via sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Patologie cardiache

Nei pazienti con malattie cardiovascolari (ad es., cardiopatia coronarica, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e ipotensione, la terapia con beta-bloccanti deve essere valutata in modo critico e deve essere presa in considerazione la terapia con altre sostanze attive. I pazienti con malattie cardiovascolari devono essere tenuti sotto controllo per l'insorgenza di segni di peggioramento di queste malattie e di reazioni avverse.

A causa del loro effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati solo con cautela a pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

Patologie vascolari

Pazienti con gravi disturbi/patologie della circolazione periferica (cioè gravi forme di malattia di Raynaud o sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

Patologie respiratorie

Sono state riportate reazioni respiratorie, incluso il decesso dovuto a broncospasmo in pazienti asmatici, a seguito della somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici.

COSOPT deve essere usato con cautela, in pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO) lieve/moderata e soltanto se il beneficio potenziale è superiore al rischio potenziale.

Compromissione epatica

Questo medicinale non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica; in tali pazienti, quindi, deve essere usato con cautela.

Immunologia e Ipersensibilità

Come altri agenti oftalmici per uso topico, questo medicinale può essere assorbito per via sistemica. La dorzolamide contiene un gruppo sulfonamide, che si trova anche nei sulfonamidi. Quindi, gli stessi tipi di reazione avverse riscontrati con la somministrazione sistemica delle sulfonamidi possono verificarsi con la somministrazione topica, incluse reazioni gravi quali sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica. Sospendere l'uso di questa preparazione qualora si manifestino segni di reazioni gravi o di ipersensibilità.

Con l'uso di questo medicinale sono state osservate reazioni avverse oculari simili a quelle osservate con il collirio a base di dorzolamide cloridrato. Se si verificano queste reazioni, si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con questo medicinale.

Pazienti con una storia di atopia o reazione anafilattica grave verso una varietà di allergeni, mentre assumono beta-bloccanti, possono essere più reattivi nei confronti di una ripetuta esposizione a tali allergeni e possono non rispondere alle dosi abituali di adrenalina usata per trattare reazioni anafilattiche.

Terapia concomitante

L'effetto sulla pressione endoculare o gli effetti noti di un beta-blocco sistemico possono essere potenziati quando il timololo viene somministrato a pazienti che già assumono un agente beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere monitorata attentamente. L'uso di due agenti di blocco beta-adrenergico per uso topico non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

L'uso di dorzolamide e di inibitori dell'anidrasi carbonica per via orale non è raccomandato.

Sospensione della terapia

Come per i beta-bloccanti sistemici, se nei pazienti con cardiopatia coronarica è necessaria la sospensione del timololo oftalmico, la terapia deve essere sospesa gradualmente.

Effetti additivi del beta-blocco

Ipoglicemia/diabete

I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela in pazienti soggetti a ipoglicemia spontanea o a pazienti con diabete instabile, poiché i beta-bloccanti possono mascherare i segni e i sintomi dell'ipoglicemia acuta.

I beta-bloccanti possono mascherare anche i segni dell'ipertiroidismo. La sospensione brusca della terapia con beta-bloccanti può accelerare un peggioramento dei sintomi.

Malattie della cornea

I beta-bloccanti oftalmici possono indurre secchezza degli occhi. I pazienti con malattie della cornea devono essere trattati con cautela.

Anestesia chirurgica

Preparazioni oftalmologiche contenenti beta-bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici dei beta-agonisti ad es. dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato quando il paziente sta ricevendo timololo.

La terapia con beta-bloccanti può aggravare i sintomi della miastenia gravis.

Ulteriori effetti dell'inibizione dell'anidrasi carbonica

Specialmente nei pazienti con una precedente anamnesi di calcoli renali, la terapia con inibitori orali dell'anidrasi carbonica è stata associata con urolitiasi quale risultato dell'alterazione dell'equilibrio acido-base. Sebbene con questo medicinale non siano state osservate alterazioni dell'equilibrio acido-base, infrequentemente è stata riferita urolitiasi. Poiché COSOPT contiene un inibitore topico dell'anidrasi carbonica che viene assorbito per via sistemica, i pazienti con una precedente anamnesi di calcoli renali possono essere maggiormente a rischio per urolitiasi mentre usano questo medicinale.

Altro

La gestione dei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso in fase acuta richiede interventi terapeutici in aggiunta agli agenti ipotensivi oculari. Questo medicinale non è stato studiato in pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Nei pazienti con alterazioni corneali croniche preesistenti e/o storia di chirurgia intraoculare, è stato riportato edema corneale e scompenso corneale irreversibile con l'uso di dorzolamide. Vi è un aumento della possibilità di sviluppo di edema corneale in pazienti con un basso conteggio delle cellule endoteliali. Si deve usare cautela quando si prescrive COSOPT in questi gruppi di pazienti.

Dopo procedure filtranti è stato riportato distacco della coroide con la somministrazione di terapie che riducono l'umore acqueo (ad esempio timololo, acetazolamide).

Così come con l'uso di altri medicinali antiglaucoma, è stata riportata in alcuni pazienti una ridotta responsività al timololo maleato oftalmico dopo terapia prolungata. Comunque, in studi clinici nei quali 164 pazienti sono stati seguiti per almeno tre anni, dopo l'iniziale stabilizzazione non sono state osservate differenze significative nella pressione intraoculare media.

Uso di lenti a contatto

Questo medicinale contiene il conservante benzalconio cloruro che può causare irritazione oculare. Rimuovere le lenti a contatto prima dell'applicazione delle gocce oculari ed attendere almeno 15 minuti prima di reinserirle. E' noto che il cloruro di benzalconio causa una alterazione del colore delle lenti a contatto morbide.

Popolazione pediatrica

Vedere paragrafo 5.1.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi specifici sull'interazione di medicinali con COSOPT.

In studi clinici, questo medicinale è stato usato contemporaneamente alle seguenti terapie sistemiche senza evidenza di interazioni indesiderate: ACE-inibitori, calcio-antagonisti, diuretici, medicinali antiinfiammatori non steroidei inclusa l'aspirina, e ormoni (come estrogeni, insulina, tiroxina).

C'è un potenziale di effetti additivi che può dar luogo a ipotensione e/o bradicardia marcata quando la soluzione oftalmica di beta-bloccanti è somministrata in concomitanza con calcio-antagonisti per os, medicinali che causano deplezione delle catecolamine o agenti bloccanti beta-adrenergici, antiaritmici (incluso l'amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina, narcotici e inibitori delle monoaminossidasi (MAO).

Durante il trattamento concomitante con inibitori del CYP2D6 (per esempio, chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo è stato riportato un potenziamento del beta-blocco sistemico (per esempio, riduzione della frequenza cardiaca, depressione).

Sebbene COSOPT da solo abbia un effetto scarso o nullo sul diametro pupillare, occasionalmente è stata riportata midriasi risultante dall'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici ed adrenalina (epinefrina).

I beta-bloccanti possono incrementare l'effetto ipoglicemizzante dei medicinali antidiabetici.

I beta-bloccanti per via orale possono esacerbare l'ipertensione di rimbalzo che può far seguito alla sospensione della clonidina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

COSOPT non deve essere usato durante la gravidanza.

Dorzolamide

Non sono disponibili dati clinici adeguati sull'esposizione al trattamento durante la gravidanza. Nei conigli, la dorzolamide ha prodotto effetti teratogenici a dosi materno tossiche (vedere paragrafo 5.3).

Timololo

Non ci sono dati adeguati per l'uso di timololo in donne in gravidanza. Il timololo non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Studi epidemiologici non hanno evidenziato effetti malformativi ma mostrano un rischio di ritardo della crescita intra uterina quando i beta-bloccanti vengono somministrati per via orale. In aggiunta, segni e sintomi di beta-blocco (ad esempio bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia) sono stati osservati nei neonati quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al parto. Se questo medicinale viene somministrato fino al parto, si deve monitorare attentamente il neonato durante i primi giorni di vita.

Allattamento

Non è noto se la dorzolamide venga escreta nel latte materno. In ratti che allattano in terapia con dorzolamide, è stata osservata una riduzione dell'accrescimento del peso corporeo dei neonati. I beta-bloccanti vengono escreti nel latte umano. Tuttavia, a dosi terapeutiche di timololo in collirio non è probabile che nel latte materno siano presenti quantitativi sufficienti per produrre sintomi di beta-blocco nel lattante. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2. Non è raccomandato l'allattamento qualora si renda necessario un trattamento con COSOPT.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Possibili effetti collaterali, come la visione offuscata, possono interferire con la capacità di alcuni pazienti di guidare e/o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici per COSOPT le reazioni avverse osservate sono state consistenti con quelle riportate precedentemente con dorzolamide cloridrato e/o timololo maleato.

Durante gli studi clinici, 1.035 pazienti furono trattati con COSOPT. Circa il 2,4% di tutti i pazienti ha sospeso la terapia con questo medicinale a causa di reazioni indesiderate oculari locali, circa l'1,2% di tutti i pazienti l'ha sospesa a causa di reazioni locali indesiderate indicative di allergia o ipersensibilità (come infiammazione della palpebra e congiuntivite).

Come altri medicinali oftalmici per uso topico, il timololo è assorbito nel circolo sistemico. Questo può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con gli agenti beta-bloccanti sistemici. L'incidenza di ADR sistemiche dopo somministrazione oftalmica per uso topico è più bassa rispetto alla somministrazione per via sistemica.

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate con COSOPT o con uno dei suoi componenti durante gli studi clinici o durante l'esperienza post-marketing.

[Molto comune: ($\geq 1/10$), Comune: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raro: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)]

Classificazione per sistemi e	Formulazione	Molto Comune	Comune	Non comune	Raro	Non Nota**
-------------------------------	--------------	--------------	--------	------------	------	------------

organi (MedDRA)						
Disturbi del sistema immunitario	<u>COSOPT</u>					segni e sintomi di reazioni allergiche sistemiche, inclusi angioedema, orticaria, prurito, eruzione cutanea, anafilassi
	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>					segni e sintomi di reazioni allergiche inclusi angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzata e generalizzata, anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>					ipoglicemia
Disturbi psichiatrici	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>			depressione*		insonnia*, incubi *, perdita di memoria allucinazione
Patologie del sistema nervoso	<u>Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione</u>		cefalea*			capogiro*, parestesia*
	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>		cefalea*	capogiro*, sincope*		parestesia*, aumento dei segni e sintomi di miastenia gravis, diminuzione della libido*, accidente cerebrovascolare* ischemia cerebrale
Patologie dell'occhio	<u>COSOPT</u>	bruciore e dolore puntorio	iniezione congiuntivale, visione offuscata,			

			erosione della cornea, prurito oculare, lacrimazione			
	<u>Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione</u>		infiammazione della palpebra*, irritazione della palpebra*	iridociclite*	irritazione inclusi arrossamento*, dolore*, incrostazione della palpebra*, miopia transitoria (che si è risolta con l'interruzione della terapia), edema corneale*, ipotonia oculare*, distacco della coroide (a seguito di chirurgia filtrante)*	sensazione di corpo estraneo nell'occhio
	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>		segni e sintomi di irritazione oculare incluse blefarite*, cheratite*, diminuita sensibilità corneale, e secchezza oculare*	disturbi visivi incluse alterazioni della rifrazione (dovuti in alcuni casi all'interruzione della terapia miotica)*	ptosi, diplopia, distacco della coroide dopo chirurgia filtrante* (vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego 4.4)	prurito, lacrimazione, arrossamento, visione offuscata, erosione della cornea
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>				tinnito*	
Patologie cardiache	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>			bradicardia*	dolore toracico*, palpitazione*, edema*, aritmia*, insufficienza cardiaca congestizia*, arresto cardiaco*, blocco cardiaco	blocco atrioventricolare, insufficienza cardiaca
	<u>Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione</u>					palpitazioni
Patologie	<u>Timololo</u>				ipotensione*,	

vascolari	<u>maleato</u> <u>collirio,</u> <u>soluzione</u>				claudicatio, fenomeno di Raynaud*, mani e piedi freddi*	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<u>COSOPT</u>		sinusite		respiro corto, insufficienza respiratoria, rinite, raramente broncospasmo	
	<u>Dorzolamide</u> <u>cloridrato</u> <u>collirio,</u> <u>soluzione</u>				epistassi*	dispnea
	<u>Timololo</u> <u>maleato</u> <u>collirio,</u> <u>soluzione</u>			dispnea*	broncospasmo (principalment e in pazienti con storia di patologia broncospastica preesistente)*, insufficienza respiratoria, tosse*	
Patologie gastrointestinali	<u>COSOPT</u>	disgeusia				
	<u>Dorzolamide</u> <u>cloridrato</u> <u>collirio,</u> <u>soluzione</u>		nausea*		irritazione della gola, bocca secca*	
	<u>Timololo</u> <u>maleato</u> <u>collirio,</u> <u>soluzione</u>			nausea*, dispepsia*	diarrea, bocca secca *	disgeusia, dolore addominale, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<u>COSOPT</u>				dermatite da contatto, sindrome di Stevens- Johnson, necrolisi epidermica tossica	
	<u>Dorzolamide</u> <u>cloridrato</u> <u>collirio,</u> <u>soluzione</u>				eruzione cutanea *	
	<u>Timololo</u> <u>maleato</u> <u>collirio,</u> <u>soluzione</u>				alopecia*, rash psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi*	eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletri	<u>Timololo</u> <u>maleato</u> <u>collirio,</u>				lupus eritematoso sistemico	mialgia

co e del tessuto connettivo	<u>soluzione</u>					
Patologie renali e urinarie	<u>COSOPT</u>			urolitiasi		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>				malattia di Peyronie *, diminuzione della libido	disfunzione sessuale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<u>Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione</u>		astenia/ stanchezza*			
	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>			astenia/ stanchezza *		

*Queste reazioni avverse sono state anche osservate con COSOPT durante l'esperienza post-marketing.

**Ulteriori reazioni avverse sono state viste con i beta-bloccanti oftalmici e possono potenzialmente verificarsi con COSOPT.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Nell'uomo non sono disponibili dati sul sovradosaggio per l'ingestione accidentale o intenzionale di COSOPT.

Sintomi

Sono stati riportati casi di sovradosaggio involontario con la soluzione oftalmica di timololo maleato, che hanno comportato effetti sistemici simili a quelli osservati con agenti di blocco beta-adrenergico somministrati per via sistemica quali capogiro, cefalea, respiro corto, bradicardia, broncospasmo ed arresto cardiaco. I segni e sintomi più comuni che devono essere attesi con il sovradosaggio di dorzolamide sono alterazione del bilancio elettrolitico, sviluppo di uno stato di acidosi, e possibili effetti sul sistema nervoso centrale.

Sono disponibili solo informazioni limitate sul sovradosaggio da ingestione accidentale o volontaria di dorzolamide cloridrato nell'uomo. E' stata riportata sonnolenza con l'ingestione orale. Con l'applicazione topica sono stati riportati: nausea, capogiro, cefalea, faticabilità, anormalità dell'attività onirica e disfagia.

Trattamento

Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. I livelli degli elettroliti sierici (in particolare del potassio) e i livelli di pH ematico devono essere monitorizzati. Gli studi hanno dimostrato che il timololo non viene dializzato prontamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Preparazioni antiglaucoma e miotici, Sostanze beta-bloccanti, Timololo, Associazioni, codice ATC: S01ED51.

Meccanismo d'azione

COSOPT è composto da due componenti: dorzolamide cloridrato e timololo maleato. Ciascuno di questi due componenti riduce la pressione intraoculare elevata diminuendo la secrezione di umor acqueo, ma mediante un differente meccanismo di azione.

La dorzolamide cloridrato è un potente inibitore della anidrasa carbonica II umana. L'inibizione dell'anidrasa carbonica nei processi ciliari dell'occhio riduce la secrezione di umor acqueo presumibilmente rallentando la formazione di ioni bicarbonato, con conseguente riduzione del trasporto di sodio e fluidi. Il timololo maleato è un agente di blocco recettoriale beta-adrenergico non selettivo. Il preciso meccanismo di azione del timololo maleato nell'abbassamento della pressione intraoculare non è stato chiaramente stabilito a tutt'oggi, sebbene uno studio con fluoresceina e studi di tonografia indichino che la azione predominante può essere correlata alla ridotta formazione dell'umor acqueo. Comunque, in alcuni studi è stato anche osservato un lieve incremento nella facilità di deflusso. L'effetto combinato di questi due agenti determina una riduzione addizionale della pressione intraoculare (IOP) se confrontato con ciascuno dei due componenti somministrato da solo.

In seguito a somministrazione topica, questo medicinale riduce la pressione intraoculare elevata, associata o no al glaucoma. La pressione intraoculare elevata è un fattore di rischio maggiore nella patogenesi del danno del nervo ottico e nella perdita del campo visivo del glaucomatoso. Questo medicinale riduce la pressione intraoculare senza i comuni effetti collaterali degli agenti miotici quali la cecità notturna, lo spasmo dell'accomodazione e la costrizione pupillare.

Effetti farmacodinamici

Effetti clinici

Studi clinici fino a 15 mesi di durata sono stati condotti al fine di confrontare l'effetto sulla riduzione della PIO di COSOPT b.i.d. (somministrato la mattina e prima di andare a letto) nei confronti di timololo 0,5% e dorzolamide 2,0% somministrati singolarmente e contemporaneamente in pazienti con glaucoma o ipertensione oculare, per i quali negli studi è stata considerata appropriata la terapia di associazione. Questo ha incluso sia pazienti non trattati che pazienti non controllati adeguatamente mediante monoterapia con timololo. La maggior parte dei pazienti sono stati trattati con la monoterapia topica con beta-bloccanti prima dell'arruolamento nello studio. In un'analisi degli studi combinati l'effetto di COSOPT b.i.d. nella riduzione della PIO è stato maggiore rispetto a quello della monoterapia con dorzolamide 2,0% t.i.d. o timololo 0,5% b.i.d. L'effetto di COSOPT b.i.d. nella riduzione della PIO è risultato equivalente a quello della terapia di associazione con dorzolamide b.i.d. e timololo b.i.d. E' stato dimostrato l'effetto di COSOPT b.i.d. nella riduzione della PIO quando misurata ai vari momenti predefiniti nel corso del giorno e questo effetto è stato mantenuto durante la somministrazione a lungo termine.

Popolazione pediatrica

E' stato condotto uno studio controllato di 3 mesi, il cui obiettivo primario è stato di documentare la sicurezza della soluzione oftalmica della dorzolamide cloridrato al 2,0% in bambini al di sotto dei 6 anni di età. In questo studio, 30 pazienti con età inferiore ai 6 anni e superiore o uguale a 2 anni, la cui PIO non era adeguatamente controllata con la monoterapia a base di dorzolamide o di timololo, hanno ricevuto COSOPT in aperto. L'efficacia in questi pazienti non è stata stabilita. In questo piccolo gruppo di pazienti la somministrazione di COSOPT due volte al giorno è stata in generale ben tollerata con 19 pazienti che hanno completato il periodo di trattamento ed 11 pazienti che lo

hanno interrotto a causa di intervento chirurgico, sostituzione della terapia o altri motivi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dorzolamide cloridrato

Diversamente dagli inibitori dell'anidrasi carbonica orali, la somministrazione topica di dorzolamide cloridrato permette alla sostanza attiva di esercitare i suoi effetti direttamente nell'occhio a dosi sostanzialmente inferiori e quindi con minore esposizione sistemica. In studi clinici, ciò ha determinato una riduzione della PIO senza alterazione dell'equilibrio acido-base o alterazioni degli elettroliti caratteristiche degli inibitori dell'anidrasi carbonica orali.

Quando applicata topicamente, la dorzolamide raggiunge la circolazione sistemica. Per valutare il potenziale di inibizione dell'anidrasi carbonica a livello sistemico dopo somministrazione topica, sono state misurate le concentrazioni della sostanza attiva e dei metaboliti nelle emazie e nel plasma nonché l'inibizione dell'anidrasi carbonica nelle emazie. La dorzolamide si accumula nelle emazie durante la somministrazione cronica quale risultato di legame selettivo alla anidrasi carbonica di tipo II (AC-II), mentre sono mantenute concentrazioni plasmatiche di sostanza attiva libera estremamente basse. Dalla sostanza attiva progenitrice si forma un singolo metabolita N-desetile che inibisce la AC-II in modo meno potente rispetto alla sostanza attiva progenitrice, ma inibisce anche un isoenzima AC-I, meno attivo. Il metabolita si accumula anche nelle emazie dove si lega principalmente all'AC-I. La dorzolamide si lega moderatamente alle proteine plasmatiche (circa il 33%). La dorzolamide è principalmente escreta immodificata con le urine; anche il metabolita è escreto con le urine. Alla fine della terapia, la dorzolamide viene eliminata dalle emazie in modo non lineare, con un rapido declino iniziale delle concentrazioni della sostanza attiva seguito da una più lenta fase di eliminazione, con un'emivita di circa 4 mesi.

Quando la dorzolamide è stata somministrata oralmente in modo da simulare l'esposizione massima sistemica dopo somministrazione topica oculare a lungo termine, lo stato di equilibrio è stato raggiunto entro 13 settimane. Nel plasma, al momento dello stato di equilibrio, non era virtualmente presente sostanza attiva libera o metabolita; l'inibizione della AC nelle emazie è stata minore rispetto a quanto si riteneva fosse necessario per ottenere un effetto farmacologico sulla funzione renale o respiratoria. Simili risultati farmacocinetici sono stati osservati dopo somministrazione topica cronica di dorzolamide cloridrato. Comunque alcuni pazienti anziani con compromissione renale (*clearance* della creatinina stimata da 30 a 60 ml/min) presentavano nelle emazie concentrazioni del metabolita più alte, ma non differenze rilevanti dell'inibizione dell'anidrasi carbonica e a tali riscontri non erano direttamente attribuibili effetti collaterali sistemici clinicamente significativi.

Timololo maleato

In uno studio su concentrazioni plasmatiche della sostanza attiva in 6 soggetti, l'esposizione sistemica al timololo è stata determinata dopo somministrazione topica due volte al giorno di soluzione oftalmica allo 0,5% di timololo maleato. La concentrazione plasmatica media al picco dopo la dose del mattino è stata di 0,46 ng/ml e dopo la dose serale è stata di 0,35 ng/ml.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo di sicurezza oculare e sistemico dei singoli componenti è ben dimostrato.

Dorzolamide

Nei conigli trattati con dosi maternotossiche di dorzolamide associate con acidosi metabolica, sono state osservate malformazioni dei corpi delle vertebre.

Timololo

Studi sull'animale non hanno mostrato effetto teratogenico.

Inoltre, non sono stati osservati effetti oculari indesiderati in animali trattati topicamente con soluzioni oftalmiche di dorzolamide cloridrato e timololo maleato o con dorzolamide cloridrato e

timololo maleato somministrati contemporaneamente. Studi *in vitro* ed *in vivo* con ciascuno dei componenti non hanno rivelato una potenzialità mutagenica. Inoltre, non si prevede rischio significativo per la sicurezza umana con dosi terapeutiche di COSOPT.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzalconio cloruro
Idrossietilcellulosa
Mannitolo (E421)
Sodio citrato (E331)
Sodio idrossido (E524) per aggiustare il pH
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

COSOPT deve essere usato non oltre 28 giorni dopo l'apertura del contenitore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il contenitore di COSOPT contiene 5 ml di soluzione. E' possibile che siano commercializzati due contenitori alternativi.

Contenitore bianco traslucido in polietilene a bassa densità, punta contagocce trasparente e tappo bianco o dosatore oftalmico OCUMETER Plus costituito da un contenitore traslucido in polietilene ad alta densità con un dosatore contagocce sigillato, una superficie comprimibile per l'erogazione delle gocce ed un tappo costituito da due parti assemblate. All'atto della prima apertura, il tappo perfora il dosatore contagocce sigillato e, automaticamente, le due parti che lo compongono si incastrano, trasformandolo in un unico elemento.

Il sigillo di protezione è costituito da una fascetta di sicurezza sull'etichetta del contenitore.

COSOPT è disponibile nelle seguenti confezioni:

1 x 5 ml (1 contenitore da 5 ml)
3 x 5 ml (3 contenitori da 5 ml)
6 x 5 ml (6 contenitori da 5 ml)

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Non vi sono requisiti speciali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Santen Italy S.r.l.
Via Roberto Lepetit, 8/10
20124 Milano

8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.

034242014 – “20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione” 1 flacone 5 ml con dosatore OCUMETER PLUS

034242026 - “20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione” 3 flaconi 5 ml con dosatore OCUMETER PLUS

034242038 - “20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione” 6 flacone 5 ml con dosatore OCUMETER PLUS

034242103 – “20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione” 1 flacone in LDPE da 5 ml

034242115 – “20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione” 3 flaconi in LDPE da 5 ml

034242127 – “20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione” 6 flaconi in LDPE da 5 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: maggio 1999

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COSOPT senza conservante 20 mg/ml + 5 mg/ml collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 22,26 mg di dorzolamide cloridrato, corrispondenti a 20 mg di dorzolamide e 6,83 mg di timololo maleato, corrispondenti a 5 mg di timololo.

Una goccia (circa 0,03 mL) contiene circa 0,6 mg di dorzolamide e 0,15 mg di timololo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione.

Soluzione chiara, da incolore a quasi incolore, leggermente viscosa, praticamente priva di particelle visibili, con un pH tra 5,5 e 5,9 e una osmolalità di 240 - 325 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Indicato per il trattamento della pressione endoculare (PIO) elevata in pazienti con glaucoma ad angolo aperto o glaucoma pseudoesfoliativo, quando la monoterapia con beta-bloccanti per uso topico non è sufficiente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose è una goccia di COSOPT senza conservante nell'occhio o negli occhi affetti (sacco congiuntivale) due volte al giorno.

Se si usa un altro agente oftalmico topico, COSOPT senza conservante e l'altro agente devono essere somministrati ad almeno 10 minuti di distanza.

Questo prodotto medicinale è una soluzione sterile che non contiene un conservante.

Informare il paziente che deve lavarsi le mani prima dell'uso ed evitare che il contenitore venga a contatto con l'occhio o con le zone circostanti poiché questo può causare una lesione all'occhio (vedere le istruzioni per l'uso).

Bisogna inoltre informare il paziente che, le soluzioni oftalmiche, se manipolate impropriamente, possono essere contaminate da batteri comuni che notoriamente causano infezioni oculari. L'uso di soluzioni infette può causare gravi danni all'occhio e conseguente perdita della vista.

Popolazione pediatrica

L'efficacia in pazienti pediatrici non è stata stabilita.

La sicurezza in pazienti pediatrici al di sotto dei 2 anni di età non è stata stabilita.

I dati al momento disponibili sulla sicurezza in pazienti pediatrici di età uguale o superiore a 2 anni e inferiore a 6 anni sono riportati nel paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Utilizzando l'occlusione nasolacrimale o la chiusura delle palpebre per 2 minuti, l'assorbimento sistemico viene ridotto. Ciò può comportare una diminuzione degli effetti collaterali sistemici e un aumento dell'attività a livello locale.

I pazienti devono essere informati sulla corretta manipolazione del contenitore multidose. Per le istruzioni per l'uso, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

COSOPT senza conservante è controindicato in pazienti con:

- malattia reattiva delle vie aeree, inclusa l'asma bronchiale o anamnesi positiva per asma bronchiale, o malattia polmonare cronica ostruttiva grave
- bradicardia sinusale, sindrome del seno malato, blocco seno-atriale, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado non controllato con pacemaker, insufficienza cardiaca conclamata, shock cardiogeno
- compromissione renale grave (*clearance* della creatinina < 30 ml/min) o acidosi ipercloremica
- ipersensibilità verso uno o entrambi i principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Le suddette controindicazioni si riferiscono ai componenti e non sono specifiche dell'associazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni cardiovascolari/respiratorie

Come altri agenti oftalmici per uso topico il timololo è assorbito per via sistemica. A causa del componente beta-adrenergico, timololo, possono verificarsi gli stessi tipi di reazioni avverse cardiovascolari, polmonari ed altre osservate con agenti bloccanti beta-adrenergici sistemici. L'incidenza di ADR sistemiche dopo somministrazione oftalmica per uso topico è più bassa rispetto alla somministrazione per via sistemica. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Patologie cardiache

Nei pazienti con malattie cardiovascolari (ad es., cardiopatia coronarica, angina di Prinzmetal e insufficienza cardiaca) e ipotensione, la terapia con beta-bloccanti deve essere valutata in modo critico e deve essere presa in considerazione la terapia con altre sostanze attive. I pazienti con malattie cardiovascolari devono essere tenuti sotto controllo per l'insorgenza di segni di peggioramento di queste malattie e di reazioni avverse.

A causa del loro effetto negativo sul tempo di conduzione, i beta-bloccanti devono essere somministrati solo con cautela a pazienti con blocco cardiaco di primo grado.

Patologie vascolari

Pazienti con gravi disturbi/patologie della circolazione periferica (cioè gravi forme di malattia di Raynaud o sindrome di Raynaud) devono essere trattati con cautela.

Patologie respiratorie

Sono state riportate reazioni respiratorie, incluso il decesso dovuto a broncospasmo in pazienti asmatici, a seguito della somministrazione di alcuni beta-bloccanti oftalmici.

COSOPT senza conservante deve essere usato con cautela, in pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO) lieve/moderata e soltanto se il beneficio potenziale è superiore al rischio potenziale.

Compromissione epatica

Questo medicinale non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica; in tali pazienti, quindi, deve essere usato con cautela.

Immunologia e Ipersensibilità

Come altri agenti oftalmici per uso topico, la dorzolamide può essere assorbita per via sistemica. La dorzolamide contiene un gruppo sulfonamide, che si trova anche nei sulfonamidi. Quindi, gli stessi tipi di reazione avverse riscontrati con la somministrazione sistemica delle sulfonamidi possono verificarsi con la somministrazione topica, incluse reazioni gravi quali sindrome di Stevens-Johnson

e necrolisi epidermica tossica. Sospendere l'uso di questa preparazione qualora si manifestino segni di reazioni gravi o di ipersensibilità.

Con l'uso di questo medicinale sono state osservate reazioni avverse oculari locali simili a quelle osservate con il collirio a base di dorzolamide cloridrato. Se si verificano queste reazioni, si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con COSOPT senza conservante.

Pazienti con una storia di atopia o reazione anafilattica grave verso una varietà di allergeni, mentre assumono beta-bloccanti, possono essere più reattivi nei confronti di una ripetuta esposizione a tali allergeni e possono non rispondere alle dosi abituali di adrenalina usata per trattare reazioni anafilattiche.

Terapia concomitante

L'effetto sulla pressione endoculare o gli effetti noti di un beta-blocco sistemico possono essere potenziati quando il timololo viene somministrato a pazienti che già assumono un agente beta-bloccante sistemico. La risposta di questi pazienti deve essere monitorata attentamente. L'uso di due agenti di blocco beta-adrenergico per uso topico non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

L'uso di dorzolamide e di inibitori dell'anidrasi carbonica per via orale non è raccomandato.

Sospensione della terapia

Come per i beta-bloccanti sistemici, se nei pazienti con cardiopatia coronarica è necessaria la sospensione del timololo oftalmico, la terapia deve essere sospesa gradualmente.

Effetti additivi del beta-blocco

Ipoglicemia/diabete

I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela in pazienti soggetti a ipoglicemia spontanea o a pazienti con diabete instabile, poiché i beta-bloccanti possono mascherare i segni e i sintomi dell'ipoglicemia acuta.

I beta-bloccanti possono mascherare anche i segni dell'ipertiroidismo. La sospensione brusca della terapia con beta-bloccanti può accelerare un peggioramento dei sintomi.

Malattie della cornea

I beta-bloccanti oftalmici possono indurre secchezza degli occhi. I pazienti con malattie della cornea devono essere trattati con cautela.

Anestesia chirurgica

Preparazioni oftalmologiche contenenti beta-bloccanti possono bloccare gli effetti sistemici dei beta-agonisti ad es. dell'adrenalina. L'anestesista deve essere informato quando il paziente sta ricevendo timololo.

La terapia con beta-bloccanti può aggravare i sintomi della miastenia gravis.

Ulteriori effetti dell'inibizione dell'anidrasi carbonica

Specialmente nei pazienti con una precedente anamnesi di calcoli renali, la terapia con inibitori orali dell'anidrasi carbonica è stata associata con urolitiasi quale risultato dell'alterazione dell'equilibrio acido-base. Sebbene non siano state osservate alterazioni dell'equilibrio acido-base con COSOPT (formulazione con conservante), infrequentemente è stata riferita urolitiasi. Poiché COSOPT senza conservante contiene un inibitore topico dell'anidrasi carbonica che viene assorbito per via sistemica, i pazienti con una precedente anamnesi di calcoli renali possono essere maggiormente a rischio per urolitiasi mentre usano questo medicinale.

Altro

La gestione dei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso in fase acuta richiede interventi terapeutici in aggiunta agli agenti ipotensivi oculari. Questo medicinale non è stato studiato in pazienti con glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Nei pazienti con alterazioni corneali croniche preesistenti e/o storia di chirurgia intraoculare, è stato riportato edema corneale e scompenso corneale irreversibile con l'uso di dorzolamide. Vi è un aumento della possibilità di sviluppo di edema corneale. Si deve usare cautela quando si prescrive COSOPT senza conservante in questi gruppi di pazienti.

Dopo procedure filtranti è stato riportato distacco della coroide con la somministrazione di terapie che riducono l'umore acqueo (ad esempio timololo, acetazolamide).

Così come con l'uso di altri medicinali antiglaucoma, è stata riportata in alcuni pazienti una ridotta responsività al timololo maleato oftalmico dopo terapia prolungata. Comunque, in studi clinici nei quali 164 pazienti sono stati seguiti per almeno tre anni, dopo l'iniziale stabilizzazione non sono state osservate differenze significative nella pressione intraoculare media.

I pazienti con una storia di ipersensibilità da contatto con argento non devono usare questo medicinale poiché le gocce dispensate possono contenere tracce di argento dal contenitore.

Uso di lenti a contatto

Questo medicinale non è stato studiato in pazienti che portano lenti a contatto.

Popolazione pediatrica

Vedere paragrafo 5.1.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi specifici sull'interazione di medicinali con COSOPT senza conservante.

In uno studio clinico, questo medicinale in contenitore monodose è stato usato contemporaneamente alle seguenti terapie sistemiche senza evidenza di interazioni indesiderate: ACE-inibitori, calcio-antagonisti, diuretici, medicinali antiinfiammatori non steroidei inclusa l'aspirina, e ormoni (come estrogeni, insulina, tiroxina).

C'è un potenziale di effetti additivi che può dar luogo a ipotensione e/o bradicardia marcata quando la soluzione oftalmica di beta-bloccanti è somministrata in concomitanza con calcio-antagonisti per os, medicinali che causano deplezione delle catecolamine o agenti bloccanti beta-adrenergici, antiaritmici (incluso l'amiodarone), glicosidi digitalici, parasimpaticomimetici, guanetidina, narcotici e inibitori delle monoaminossidasi (MAO).

Durante il trattamento concomitante con inibitori del CYP2D6 (per esempio, chinidina, fluoxetina, paroxetina) e timololo è stato riportato un potenziamento del beta-blocco sistemico (per esempio, riduzione della frequenza cardiaca, depressione).

Sebbene COSOPT (formulazione con conservante) da solo abbia un effetto scarso o nullo sul diametro pupillare, occasionalmente è stata riportata midriasi risultante dall'uso concomitante di beta-bloccanti oftalmici ed adrenalina (epinefrina).

I beta-bloccanti possono incrementare l'effetto ipoglicemizzante dei medicinali antidiabetici.

I beta-bloccanti per via orale possono esacerbare l'ipertensione di rimbalzo che può far seguito alla sospensione della clonidina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

COSOPT senza conservante non deve essere usato durante la gravidanza.

Dorzolamide

Non sono disponibili dati clinici adeguati sull'esposizione al trattamento durante la gravidanza. Nei conigli, la dorzolamide ha prodotto effetti teratogenici a dosi materno tossiche (vedere paragrafo 5.3).

Timololo

Non ci sono dati adeguati per l'uso di timololo in donne in gravidanza. Il timololo non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2.

Studi epidemiologici non hanno evidenziato effetti malformativi ma mostrano un rischio di ritardo della crescita intra uterina quando i beta-bloccanti vengono somministrati per via orale. In aggiunta, segni e sintomi di beta-blocco (ad esempio bradicardia, ipotensione, distress respiratorio e ipoglicemia) sono stati osservati nei neonati quando i beta-bloccanti sono stati somministrati fino al parto. Se questo medicinale viene somministrato fino al parto, si deve monitorare attentamente il neonato durante i primi giorni di vita.

Allattamento

Non è noto se la dorzolamide venga escreta nel latte materno. In ratti che allattano in terapia con dorzolamide, è stata osservata una riduzione dell'accrescimento del peso corporeo dei neonati. I beta-bloccanti vengono escreti nel latte umano. Tuttavia, a dosi terapeutiche di timololo in collirio non è probabile che nel latte materno siano presenti quantitativi sufficienti per produrre sintomi clinici di beta-blocco nel lattante. Per ridurre l'assorbimento sistemico, vedere paragrafo 4.2. Non è raccomandato l'allattamento qualora si renda necessario un trattamento con COSOPT senza conservante.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Possibili effetti collaterali, come la visione offuscata, possono interferire con la capacità di alcuni pazienti di guidare e/o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In uno studio clinico per COSOPT senza conservante collirio, soluzione in contenitore monodose le reazioni avverse osservate sono state consistenti con quelle riportate precedentemente con COSOPT (formulazione con conservante) dorzolamide cloridrato e/o timololo maleato.

Durante gli studi clinici, 1.035 pazienti furono trattati con COSOPT (formulazione con conservante). Circa il 2,4% di tutti i pazienti ha sospeso la terapia con COSOPT (formulazione con conservante) a causa di reazioni indesiderate oculari locali, circa l'1,2% di tutti i pazienti l'ha sospesa a causa di reazioni locali indesiderate indicative di allergia o ipersensibilità (come infiammazione della palpebra e congiuntivite).

In uno studio comparativo a doppio cieco a dose ripetuta è stato dimostrato che COSOPT senza conservante ha un profilo di sicurezza simile al COSOPT (formulazione contenente conservante).

Come altri medicinali oftalmici per uso topico, il timololo è assorbito nel circolo sistemico. Questo può causare effetti indesiderati simili a quelli osservati con gli agenti beta-bloccanti sistemici.

L'incidenza di ADR sistemiche dopo somministrazione oftalmica per uso topico è più bassa rispetto alla somministrazione per via sistemica

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate con COSOPT senza conservante o con uno dei suoi componenti durante gli studi clinici o durante l'esperienza post-marketing.

[Molto comune: ($\geq 1/10$), Comune: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), e Raro: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)]

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Formulazione	Molto Comune	Comune	Non comune	Raro	Non Nota**
Disturbi del sistema immunitario	<u>COSOPT</u> <u>senza</u> <u>conservante</u>				segni e sintomi di reazioni allergiche sistemiche, inclusi angioedema, orticaria, prurito, eruzione cutanea, anafilassi	
	<u>Timololo</u> <u>maleato</u> <u>collirio,</u> <u>soluzione</u>				segni e sintomi di reazioni allergiche inclusi angioedema, orticaria, eruzione cutanea localizzata e generalizzata, anafilassi	prurito
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<u>Timololo</u> <u>maleato</u> <u>collirio,</u> <u>soluzione</u>					ipoglicemia
Disturbi psichiatrici	<u>Timololo</u> <u>maleato</u> <u>collirio,</u> <u>soluzione</u>			depressione*	insonnia*, incubi*, perdita di memoria	allucinazione
Patologie del sistema nervoso	<u>Dorzolamide</u> <u>cloridrato</u> <u>collirio,</u> <u>soluzione</u>		cefalea*		capogiro*, parestesia*	
	<u>Timololo</u> <u>maleato</u> <u>collirio,</u> <u>soluzione</u>		cefalea*	capogiro*, sincope*	parestesia*, aumento dei segni e sintomi di miastenia	

					gravis, diminuzione della libido*, accidente cerebrovascola re*, ischemia cerebrale	
Patologie dell'occhio	<u>COSOPT</u> <u>senza</u> <u>conservante</u>	bruciore e dolore pungente	iniezione congiuntivale, visione offuscata, erosione della cornea, prurito oculare, lacrimazione			
	<u>Dorzolamide</u> <u>cloridrato</u> <u>collirio,</u> <u>soluzione</u>		infiammazione della palpebra*, irritazione della palpebra*	iridociclite*	irritazione inclusi arrossamento*, dolore*, incrostazione della palpebra*, miopia transitoria (che si è risolta con l'interruzione della terapia), edema corneale*, ipotonìa oculare*, distacco di coroide (a seguito di chirurgia filtrante)*	sensazione di corpo estraneo nell'occhio
	<u>Timololo</u> <u>maleato</u> <u>collirio,</u> <u>soluzione</u>		segni e sintomi di irritazione oculare incluse blefarite*, cheratite*, diminuita sensibilità corneale, e secchezza oculare*	disturbi visivi incluse alterazioni della rifrazione (dovuti in alcuni casi all'interruzione della terapia miotica)*	ptosi, diplopia, distacco di coroide dopo chirurgia filtrante* (vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego 4.4)	prurito, lacrimazione, arrossamento, visione offuscata, erosione della cornea
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<u>Timololo</u> <u>maleato</u> <u>collirio,</u> <u>soluzione</u>				tinnito*	
Patologie cardiache	<u>Dorzolamide</u> <u>cloridrato</u> <u>collirio,</u> <u>soluzione</u>					palpitazioni, tachicardia
	<u>Timololo</u> <u>maleato</u> <u>collirio,</u> <u>soluzione</u>			bradicardia*	dolore toracico*, palpitazione*, edema*,	blocco atrioventricola re, insufficienza

					aritmia*, insufficienza cardiaca congestizia *, arresto cardiaco *, blocco cardiaco	cardiaca
Patologie vascolari	<u>Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione</u>					ipertensione
	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>				ipotensione*, claudicatio, fenomeno di Raynaud*, mani e piedi freddi*	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<u>COSOPT senza conservante</u>		sinusite		respiro corto, insufficienza respiratoria, rinite, raramente broncospasmo	
	<u>Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione</u>				epistassi*	dispnea
	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>			dispnea*	broncospasmo (principalment e in pazienti con storia di patologia bronicospastica preesistente)*, insufficienza respiratoria, tosse*	
Patologie gastrointestinali	<u>COSOPT senza conservante</u>	disgeusia				
	<u>Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione</u>		nausea*		irritazione della gola, bocca secca*	
	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>			nausea*, dispepsia*	diarrea, bocca secca *	disgeusia, dolore addominale, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<u>COSOPT senza conservante</u>				dermatite da contatto, sindrome di Stevens- Johnson, necrolisi epidermica tossica	

	<u>Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione</u>				eruzione cutanea *	
	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>				alopecia*, rash psoriasiforme o esacerbazione della psoriasi*	eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletri co e del tessuto connettivo	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>				lupus eritematoso sistemico	mialgia
Patologie renali e urinarie	<u>COSOPT senza conservante</u>			urolitiasi		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>				malattia di Peyronie *, diminuzione della libido	disfunzione sessuale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<u>Dorzolamide cloridrato collirio, soluzione</u>		astenia/ stanchezza*			
	<u>Timololo maleato collirio, soluzione</u>			astenia/ stanchezza *		

*Queste reazioni avverse sono state anche osservate con COSOPT (formulazione con conservante) durante l'esperienza post-marketing.

**Ulteriori reazioni avverse sono state viste con i beta-bloccanti oftalmici e possono potenzialmente verificarsi con COSOPT senza conservante.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Nell'uomo non sono disponibili dati sul sovradosaggio per l'ingestione accidentale o intenzionale di COSOPT (formulazione con conservante) o COSOPT senza conservante.

Sintomi

Sono stati riportati casi di sovradosaggio involontario con la soluzione oftalmica di timololo maleato, che hanno comportato effetti sistemici simili a quelli osservati con agenti di blocco beta-adrenergico somministrati per via sistemica quali capogiro, cefalea, respiro corto, bradicardia, broncospasmo ed arresto cardiaco. I segni e sintomi più comuni che devono essere attesi con il sovradosaggio di dorzolamide sono alterazione del bilancio elettrolitico, sviluppo di uno stato di

acidosi, e possibili effetti sul sistema nervoso centrale.

Sono disponibili solo informazioni limitate sul sovradosaggio da ingestione accidentale o volontaria di dorzolamide cloridrato nell'uomo. E' stata riportata sonnolenza con l'ingestione orale. Con l'applicazione topica sono stati riportati: nausea, capogiro, cefalea, faticabilità, anormalità dell'attività onirica e disfagia.

Trattamento

Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. I livelli degli elettroliti sierici (in particolare del potassio) e i livelli di pH ematico devono essere monitorati. Gli studi hanno dimostrato che il timololo non viene dializzato prontamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Preparazioni antiglaucoma e miotici, Sostanze beta-bloccanti, Timololo, Associazioni, codice ATC: S01ED51.

Meccanismo d'azione

COSOPT senza conservante è composto da due componenti: dorzolamide cloridrato e timololo maleato. Ciascuno di questi due componenti riduce la pressione intraoculare elevata diminuendo la secrezione di umor acqueo, ma mediante un differente meccanismo di azione.

La dorzolamide cloridrato è un potente inibitore della anidrasa carbonica II umana. L'inibizione dell'anidrasa carbonica nei processi ciliari dell'occhio riduce la secrezione di umor acqueo presumibilmente rallentando la formazione di ioni bicarbonato, con conseguente riduzione del trasporto di sodio e fluidi. Il timololo maleato è un agente di blocco recettoriale beta-adrenergico non selettivo. Il preciso meccanismo di azione del timololo maleato nell'abbassamento della pressione intraoculare non è stato chiaramente stabilito a tutt'oggi, sebbene uno studio con fluoresceina e studi di tonografia indichino che la azione predominante può essere correlata alla ridotta formazione dell'umor acqueo. Comunque, in alcuni studi è stato anche osservato un lieve incremento nella facilità di deflusso. L'effetto combinato di questi due agenti determina una riduzione addizionale della pressione intraoculare (IOP) se confrontato con ciascuno dei due componenti somministrato da solo.

In seguito a somministrazione topica, COSOPT senza conservante riduce la pressione intraoculare elevata, associata o no al glaucoma. La pressione intraoculare elevata è un fattore di rischio maggiore nella patogenesi del danno del nervo ottico e nella perdita del campo visivo del glaucomatoso. Questo medicinale riduce la pressione intraoculare senza i comuni effetti collaterali degli agenti miotici quali la cecità notturna, lo spasmo dell'accomodazione e la costrizione pupillare.

Effetti farmacodinamici

Effetti clinici

Studi clinici fino a 15 mesi di durata sono stati condotti al fine di confrontare l'effetto sulla riduzione della PIO di COSOPT (formulazione con conservante) b.i.d. (somministrato la mattina e prima di andare a letto) nei confronti di timololo 0,5% e dorzolamide 2,0% somministrati singolarmente e contemporaneamente in pazienti con glaucoma o ipertensione oculare, per i quali negli studi è stata considerata appropriata la terapia di associazione. Questo ha incluso sia pazienti non trattati che pazienti non controllati adeguatamente mediante monoterapia con timololo. La maggior parte dei pazienti sono stati trattati con la monoterapia topica con beta-bloccanti prima dell'arruolamento nello studio. In un'analisi degli studi combinati l'effetto di COSOPT (formulazione con conservante) b.i.d. nella riduzione della PIO è stato maggiore rispetto a quello della monoterapia con dorzolamide 2,0% t.i.d. o timololo 0,5% b.i.d. L'effetto di COSOPT

(formulazione con conservante) b.i.d. nella riduzione della PIO è risultato equivalente a quello della terapia in associazione con dorzolamide b.i.d. e timololo b.i.d. E' stato dimostrato l'effetto di COSOPT (formulazione con conservante) b.i.d. nella riduzione della PIO quando misurata ai vari momenti predefiniti nel corso del giorno e questo effetto è stato mantenuto durante la somministrazione a lungo termine.

In uno studio a doppio cieco, parallelo, controllato con trattamento attivo, in 261 pazienti con una pressione intraoculare elevata ≥ 22 mmHg in uno o entrambi gli occhi, COSOPT senza conservante ha avuto un effetto di riduzione della PIO equivalente a quello del COSOPT (formulazione con conservante). Il profilo di sicurezza del COSOPT senza conservante è stato simile al COSOPT (formulazione con conservante).

Popolazione pediatrica

E' stato condotto uno studio controllato di 3 mesi, il cui obiettivo primario è stato di documentare la sicurezza della soluzione oftalmica della dorzolamide cloridrato al 2 % in bambini al di sotto dei 6 anni di età. In questo studio, 30 pazienti con età inferiore ai 6 anni e superiore o uguale a 2 anni, la cui PIO non era adeguatamente controllata con la monoterapia a base di dorzolamide o di timololo, hanno ricevuto COSOPT (formulazione con conservante) in aperto. L'efficacia in questi pazienti non è stata stabilita. In questo piccolo gruppo di pazienti la somministrazione di COSOPT (formulazione con conservante) due volte al giorno è stata in generale ben tollerata con 19 pazienti che hanno completato il periodo di trattamento ed 11 pazienti che lo hanno interrotto a causa di intervento chirurgico, sostituzione della terapia o altri motivi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dorzolamide cloridrato

Diversamente dagli inibitori dell'anidrasi carbonica orali, la somministrazione topica di dorzolamide cloridrato permette alla sostanza attiva di esercitare i suoi effetti direttamente nell'occhio a dosi sostanzialmente inferiori e quindi con minore esposizione sistemica. In studi clinici, ciò ha determinato una riduzione della PIO senza alterazione dell'equilibrio acido-base o alterazioni degli elettroliti caratteristiche degli inibitori dell'anidrasi carbonica orali.

Quando applicata topicamente, la dorzolamide raggiunge la circolazione sistemica. Per valutare il potenziale di inibizione dell'anidrasi carbonica a livello sistemico dopo somministrazione topica, sono state misurate le concentrazioni della sostanza attiva e dei metaboliti nelle emazie e nel plasma nonché l'inibizione dell'anidrasi carbonica nelle emazie. La dorzolamide si accumula nelle emazie durante la somministrazione cronica quale risultato di legame selettivo alla anidrasi carbonica di tipo II (AC-II), mentre sono mantenute concentrazioni plasmatiche di sostanza attiva libera estremamente basse. Dalla sostanza attiva progenitrice si forma un singolo metabolita N-desetilico che inibisce la AC-II in modo meno potente rispetto alla sostanza attiva progenitrice, ma inibisce anche un isoenzima AC-I, meno attivo. Il metabolita si accumula anche nelle emazie dove si lega principalmente all'AC-I. La dorzolamide si lega moderatamente alle proteine plasmatiche (circa il 33%). La dorzolamide è principalmente escreta immodificata con le urine; anche il metabolita è escreto con le urine. Alla fine della terapia, la dorzolamide viene eliminata dalle emazie in modo non lineare, con un rapido declino iniziale delle concentrazioni della sostanza attiva seguito da una più lenta fase di eliminazione, con un'emivita di circa 4 mesi.

Quando la dorzolamide è stata somministrata oralmente in modo da simulare l'esposizione massima sistemica dopo somministrazione topica oculare a lungo termine, lo stato di equilibrio è stato raggiunto entro 13 settimane. Nel plasma, al momento dello stato di equilibrio, non era virtualmente presente sostanza attiva libera o metabolita; l'inibizione della AC nelle emazie è stata minore rispetto a quanto si riteneva fosse necessario per ottenere un effetto farmacologico sulla funzione renale o respiratoria. Simili risultati farmacocinetici sono stati osservati dopo somministrazione topica cronica di dorzolamide cloridrato. Comunque alcuni pazienti anziani con compromissione renale

(clearance della creatinina stimata da 30 a 60 ml/min) presentavano nelle emazie concentrazioni del metabolita più alte, ma non differenze rilevanti dell'inibizione dell'anidrasi carbonica e a tali riscontri non erano direttamente attribuibili effetti collaterali sistemici clinicamente significativi.

Timololo maleato

In uno studio su concentrazioni plasmatiche della sostanza attiva in 6 soggetti, l'esposizione sistemica al timololo è stata determinata dopo somministrazione topica due volte al giorno di soluzione oftalmica allo 0,5% di timololo maleato. La concentrazione plasmatica media al picco dopo la dose del mattino è stata di 0,46 ng/ml e dopo la dose serale è stata di 0,35 ng/ml.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo di sicurezza oculare e sistemico dei singoli componenti è ben dimostrato.

Dorzolamide

Nei conigli trattati con dosi maternotossiche di dorzolamide associate con acidosi metabolica, sono state osservate malformazioni dei corpi delle vertebre.

Timololo

Studi sull'animale non hanno mostrato effetto teratogenico.

Inoltre, non sono stati osservati effetti oculari indesiderati in animali trattati topicamente con soluzioni oftalmiche di dorzolamide cloridrato e timololo maleato o con dorzolamide cloridrato e timololo maleato somministrati contemporaneamente. Studi *in vitro* ed *in vivo* con ciascuno dei componenti non hanno rivelato una potenzialità mutagenica. Pertanto, non si prevede rischio significativo per la sicurezza umana con dosi terapeutiche di COSOPT senza conservante.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossietilcellulosa
Mannitolo
Sodio citrato
Sodio idrossido per aggiustare il pH
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo prima apertura del contenitore: 2 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 ml di soluzione in flacone in LDPE bianco con un erogatore bianco Novelia in HDPE e valvola in silicone blu e con un tappo a vite antimanomissione bianco in HDPE.

Confezioni:

Confezioni da 1,2 o 3 flaconi (10 mL) in una scatola.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

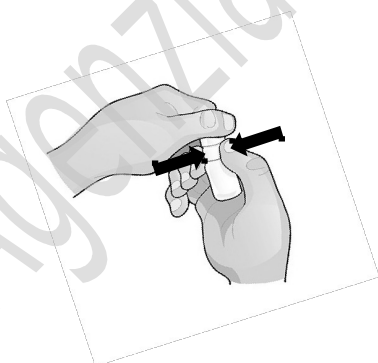
Istruzioni per l'uso

Prima dell'instillazione del collirio:

- Si lavi le mani prima di aprire il flacone.
- Non usi questo medicinale se nota che il sigillo antimanomissione sul collo del flacone è rotto prima del primo utilizzo.
- Quando usa il flacone per la prima volta, prima di erogare una goccia nell'occhio, deve esercitarsi ad utilizzare il flacone premendolo lentamente per rilasciare una goccia lontano dall'occhio.
- Quando si sente sicuro di riuscire ad erogare una goccia alla volta, scelga la posizione che trova più comoda per l'instillazione delle gocce (può stare seduto, sdraiarsi sulla schiena o stare in piedi di fronte a uno specchio).
- Ogni volta che viene aperto un nuovo flacone, lasci cadere una goccia di scarto.

Instillazione:

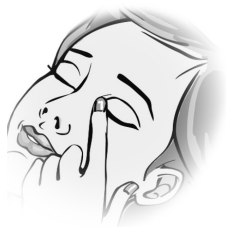
1. Prendere il flacone direttamente sotto il tappo e girare il tappo per aprire il flacone. Non toccare niente con la punta del flacone per evitare la contaminazione della soluzione.



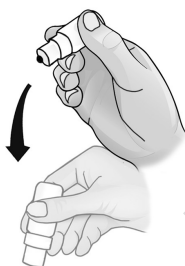
1. Inclinare la testa all'indietro e tenere il flacone sopra l'occhio.
2. Tirare la palpebra inferiore verso il basso e guardare in alto. Premere delicatamente il flacone nel centro e lasciare cadere una goccia nell'occhio. Tenere presente che ci potrebbero essere alcuni secondi di ritardo tra la pressione e la fuoriuscita della goccia. Non premere troppo forte.



3. Chiudere l'occhio e premere l'angolo interno dell'occhio con il dito per circa due minuti. Questo aiuta a impedire che il medicinale passi nel resto del corpo.



4. Ripetere le istruzioni 2-4 per rilasciare una goccia nell'altro occhio, se il medico le ha indicato di farlo. A volte è necessario trattare solo un occhio e il medico la consiglierà se questo si applica a lei e quale occhio necessita del trattamento.
5. Dopo ciascun utilizzo e prima di reinserire il tappo, il flacone deve essere agitato una volta verso il basso, senza toccare la punta contagocce, per rimuovere eventuali residui di liquido dalla punta. Questo è necessario per garantire l'erogazione delle gocce successive.



6. Rimuovere qualsiasi eccesso di soluzione dalla pelle intorno all'occhio.
7. Al termine della durata di conservazione in uso di 2 mesi del medicinale rimarranno alcuni residui di COSOPT senza conservante nel flacone. Non tentare di utilizzare il medicinale in eccesso rimasto nel flacone dopo aver completato il ciclo del trattamento. Non usare il collirio più di 2 mesi dopo la prima apertura del flacone.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Santen Italy S.r.l.
Via Roberto Lepetit, 8/10
20124 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

034242077 - "SENZA CONSERVANTE 20 MG/ML + 5 MG/ML COLLIRIO, SOLUZIONE" 1
FLACONE IN LDPE DA 10 ML CON EROGATORE

034242089 - "SENZA CONSERVANTE 20 MG/ML + 5 MG/ML COLLIRIO, SOLUZIONE" 2
FLACONI IN LDPE DA 10 ML CON EROGATORE

034242091 - "SENZA CONSERVANTE 20 MG/ML + 5 MG/ML COLLIRIO, SOLUZIONE" 3
FLACONI IN LDPE DA 10 ML CON EROGATORE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 settembre 2018

Data del rinnovo più recente: 26 marzo 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco