

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

COSOPT 20 mg/5 mg/ml, acu pilieni, šķīdums.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs mililitrs satur 22,26 mg dorzolamīda hidrohlorīda, kas atbilst 20 mg dorzolamīda (*dorzolamidum*), un 6,83 mg timolola maleāta, kas atbilst 5 mg timolola (*timololum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katrs mililitrs satur 0,075 mg benzalkonija hlorīda.

Katrs pilieni satur apmēram 0,002 mg benzalkonija hlorīda.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Acu pilieni, šķīdums.

COSOPT ir dzidrs, bezkrāsains vai gandrīz bezkrāsains, nedaudz viskozs šķīdums, ar pH robežās no 5,5 līdz 5,8 un osmolalitāti 242-323 mosmol/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

COSOPT ordinē paaugstināta intraokulārā spiediena (IOS) ārstēšanā pacientiem ar atvērta kakta glaukomu vai pseidoekfoliatīvo glaukomu, kad monoterapija ar lokāli lietojamiem bēta-blokatoriem nav pietiekama.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Deva ir pa vienam pilienam COSOPT skartās acs(u) konjunktīvas maisīnā divas reizes dienā.

Ja tiek lietoti citi lokālie oftalmoloģiskie līdzekļi, COSOPT un citas zāles jālieto ar vismaz desmit minūšu intervālu.

Pacientiem jābūt informētiem, ka pirms lietošanas jānomazgā rokas un jāizvairās no dozatora gala kontakta ar acīm vai apkārtējiem audiem.

Pacientiem jābūt arī informētiem, ka nepareizi apejoties ar acu pilieniem, tie var tikt piesārņoti ar sadzīvē sastopamām baktērijām, kuras, kā zināms, var izraisīt acu infekcijas. Piesārņotu šķīdumu lietošanas rezultātā var rasties nopietni acs bojājumi ar sekojošu redzes zudumu.

Pacientiem jābūt informētiem par pareizu rīkošanos.

Lietošanas veids

Pudele ar pilinātāju

Nelietojiet pudeli, ja plastmasas drošības riņķis ap pudeles kaklu ir bojāts vai tā nav. Atverot pudeli pirmo reizi, noplēsiet plastmasas drošības riņķi.

1. Nomazgājiet rokas.
2. Atveriet pudeli, noskrūvējot vāciņu. Uzmanieties, lai pudeles pilinātāja gals nesaskaras ar aci, ar ādu ap aci vai Jūsu pirkstiem.
3. Atlieciet galvu atpakaļ un turiet pudeli apgrieztu otrādi virs acs.
4. Atvelciet apakšējo plakstiņu un skatieties augšup. Turiet pudeli un saspiediet tā plakanās malas, lai viens piliens iepilētu vietā starp apakšējo plakstiņu un aci.
5. Aizveriet aci un ar pirkstu divas minūtes spiediet uz acs iekšējā kaktiņa. Lietojot nazolakrimālo oklūziju vai aizverot plakstiņus 2 minūtes, sistēmiskā uzsūkšanās samazinās. Tas var izraisīt sistēmisko blakusparādību samazināšanos un lokālās iedarbības pastiprināšanos.
6. Ja ārsts tā norādījis, tad atkārtojiet no 3. līdz 5. punktam norādītās darbības arī otrai acij.
7. Uzlieciet atpakaļ vāciņu un cieši aizskrūvējiet pudeli.

OCUMETER PLUS iepakojums

1. Pirms pirmās zāļu lietošanas pārliecinieties, ka drošības josla pudeles priekšpusē ir neskarta. Neatvērtai pudelei ir sprauga starp pudeli un vāciņu.
2. Vispirms nomazgājiet rokas, un tad, lai atplēstu izolāciju, noplēsiet drošības joslu.
3. Lai atvērtu pudeli, noskrūvējiet vāciņu, griežot ar bultiņām norādītajā virzienā, kuras attēlotas uz vāciņa virsas. Nevelciet vāciņu taisni uz augšu un projām no pudeles. Paceļot vāciņu, Jūsu dozators nedarbosies pareizi.
4. Atlieciet galvu atpakaļ un viegli atvelciet apakšējo plakstiņu, lai starp plakstiņu un aci veidotos kabata.
5. Apgrieziet pudeli un viegli uzspiediet ar īkšķi vai rādītājpirkstu uz „pirksta uzspiešanas rajona”, līdz aci tiek iepilināts viens piliens, kā norādījis ārsts. Uzspiediet pirkstu acs kaktiņam, pie deguna vai aizveriet plakstiņus uz 2 min. Tas pasargās no zāļu iekļūšanas organismā.

NEAIZSKARIET ACI VAI PLAKSTIŅU AR PILINĀTĀJA GALU.

6. Sistēmiska absorbcija tiek mazināta, lietojot asaru kanāla aizspiešanu (nazolakrimālu oklūziju) vai 2 minūšu ilgu acu plakstiņu aizvēršanu. Tas var mazināt sistēmiskus blakus efektus un pastiprināt vietējo darbību.
7. Ja pirmo reizi pēc atvēršanas pilināšana ir apgrūtināta, uzlieciet vāciņu uz pudeles un pievelciet ciešāk (ne par daudz cieši) un tad noņemiet, griežot vāciņu pretējā virzienā, nekā norādīts ar bultiņām uz vāciņa virsas.
8. Atkārtojiet 4. & 5. punktā norādīto darbību ar otru aci, ja tā norādījis ārsts.
9. Uzlieciet vāciņu griežot, līdz tas stingri saskaras ar pudeli. Lai pudele būtu pareizi aizvērta, bultiņai uz vāciņa kreisās puses jānostājas pret bultiņu uz pudeles kreisās puses. Lai nebojātu pudeli un vāciņu, nepieskrūvējiet pārāk cieši.
10. Dozatora gals paredzēts, lai nodrošinātu vienu pilienu; tāpēc NEPALIELINIET dozatora gala atveri.
11. Pēc tam, kad būsiet izlietojis visas devas, nedaudz COSOPT būs palicis pudelē. Jums par to nav jā rūpējas, jo pievienots papildus COSOPT daudzums, un Jūs saņemsiet nepieciešamo COSOPT daudzumu, kādu ir izrakstījis ārsts. Nemēģiniet atlikušās zāles izspiest no pudeles.

Pediatriskā populācija

Efektivitāte bērnu populācijā nav noteikta.

Drošums bērniem, kuri jaunāki par 2 gadiem, nav noteikts. (Informāciju par drošumu bērniem ≥ 2 un < 6 gadu vecumam skatīt 5.1. apakšpunktā).

4.3. Kontrindikācijas

COSOPT kontrindicēts pacientiem ar:

- reaktīvu elpceļu slimību, ieskaitot bronhiālo astmu vai bronhiālo astmu anamnēzē, vai smagu, hronisku obstruktīvu plaušu slimību,
- sinusa bradikardiju, otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāro blokādi, manifestu sirds mazspēju, kardiogēno šoku,
- smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) vai hiperhlorēmisko acidozi,
- paaugstinātu jutību pret vienu vai abām aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Minētās kontrindikācijas balstās uz sastāvdaļām un nav specifiskas kombinācijai.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanāKardiovaskulāras/respiratoras reakcijas

Tāpat kā citi vietēji lietojami oftalmoloģiskie zāļu līdzekļi arī timolols tiek absorbēts sistēmiski. Bēta adrenerģiskās sastāvdaļas (timolola) dēļ var attīstīties tādas pašas kardiovaskulāras, pulmonālas un citas blaknes, kādas tiek novērotas sistēmiski lietojamiem bēta adrenoblokatoriem. Lietojot vietēji (oftalmoloģijā), sistēmisko blakņu biežums ir zemāks, nekā lietojot sistēmiski. Par sistēmiskas absorbcijas mazināšanu skatīt 4.2 apakšpunktu.

Sirdsdarbības traucējumi

Pacientiem ar kardiovaskulāru slimību (piemēram, koronāru sirds slimību, Princmetāla stenokardiju vai sirds mazspēju) un hipotensiju rūpīgi jāvērtē bēta blokatoru lietošana un jāapsver cita veida zāļu ordinēšana. Jāuzrauga, vai pacientiem ar kardiovaskulāru slimību nerodas pazīmes, kas liecina par šīs slimības gaitas pasliktināšanos vai zāļu blaknēm.

Bēta blokatori negatīvi ietekmē sirds impulsu pārvadīšanas laiku, tāpēc personām ar 1. pakāpes atrioventrikulāru blokādi tie ordinējami, ievērojot piesardzību.

Asinsvadu slimības

Pacienti ar smagiem perifēriskās cirkulācijas traucējumiem [piemēram, smagām Reino (Reynaud's) slimības formām vai Reino sindromu] jāārstē piesardzīgi.

Elpošanas sistēmas traucējumi:

Saņemti ziņojumi par respiratoriskām reakcijām, to vidū nāves gadījumiem bronhospazmu dēļ personām ar astmu, pēc dažu oftalmoloģisku bēta blokatoru lietošanas.

Pacientiem ar vieglu/vidēji smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS) COSOPT jālieto piesardzīgi un tikai tad, ja paredzamais guvums atsver iespējamo risku.

Aknu bojājums

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem šo zāļu lietošana nav pētīta, un tāpēc šādiem pacientiem zāles jālieto ar piesardzību.

Imunoloģija un paaugstināta jutība

Tāpat kā citi lokāli lietoti oftalmoloģiski līdzekļi, šīs zāles var tikt absorbētas sistēmiski. Zāļu sastāvā esošais dorzolamīds ir sulfonamīds. Tāpēc pēc lokālas lietošanas var parādīties tādas pašas blakusparādības, kādas novērotas pēc sistēmiskas sulfonamīdu lietošanas, tai skaitā tādas smagas ādas

reakcijas kā Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermas nekrolīze. Ja parādās nopietnu reakciju vai paaugstinātas jutības pazīmes, zāļu lietošana jāpārtrauc.

Lietojot šīs zāles, novērotas lokālas, ar acīm saistītas blakusparādības, kuras ir līdzīgas dorzolamīda hidrohlorīda acu pilieni izraisītajām blakusparādībām. Ja šādas reakcijas parādās, jāapsver COSOPT atcelšana.

Lietojot bēta-blokatorus, pacienti ar atopiju anamnēzē vai smagām anafilaktiskām reakcijām pret dažādiem alergēniem anamnēzē var būt jutīgāki pret nejašu, diagnostiski vai terapeitiski atkārtotu saskarsmi ar šādiem alergēniem. Šādi pacienti var nereaģēt uz parastām epinefrīna devām, ko lieto anafilaktisku reakciju ārstēšanā.

Vienlaicīga ārstēšana

Ja timolols tiek ievadīts pacientam, kas jau saņem sistēmiski lietojamu bēta blokatoru, var palielināties ietekme uz intraokulāro spiedienu vai pastiprināties zināmie sistēmiskie bēta blokatoru efekti. Rūpīgi jāuzrauga šo personu atbildreakcija. Divu vietējas darbības bēta adrenergisku blokatoru vienlaikus lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Dorzolamīda un perorālo karboanhidrāzes inhibitoru vienlaikus lietošana nav ieteicama.

Ārstēšanas atcelšana

Tāpat kā sistēmisko bēta-blokatoru lietošanas gadījumā, ja pacientiem ar koronāro sirds slimību nepieciešama oftalmoloģiskā timolola atcelšana, ārstēšana jāpārtrauc pakāpeniski.

Papildus bēta-blokādes ietekme

Hipoglikēmija/cukura diabēts

Personām ar noslieci uz spontānu hipoglikēmiju vai ar nestabilu diabēta gaitu bēta blokatori jālieto piesardzīgi, jo bēta blokatori var maskēt akūtas hipoglikēmijas simptomus.

Bēta blokatori var maskēt arī hipertireozes pazīmes. Pēkšņa bēta-blokatoru atcelšana var veicināt simptomu pasliktināšanos.

Radzenes slimības

Oftalmoloģiskie bēta blokatori var veicināt acs sausumu. Pacienti ar radzenes slimībām jāārstē piesardzīgi.

Ķirurģiskā anestēzija

Oftalmoloģiskie bēta blokatori var bloķēt sistēmisko bēta agonistu (piemēram, adrenalīna) efektus. Jāinformē anesteziologs, ja pacients saņem timololu.

Ārstēšana ar bēta-blokatoriem var pasliktināt *myasthenia gravis* simptomus.

Papildus karboanhidrāzes inhibitoru ietekme

Ārstēšana ar perorāliem karboanhidrāzes inhibitoriem ir radījusi urolitiāzi skābju – sārmu līdzsvara traucējumu dēļ, īpaši pacientiem ar nierakmeņiem anamnēzē.

Lai gan, lietojot COSOPT, nav novēroti skābju – sārmu līdzsvara traucējumi, retos gadījumos ziņots par urolitiāzi. Tā kā COSOPT sastāvā ir lokāli lietojams karboanhidrāzes inhibitors, kurš tiek absorbēts sistēmiski, pacienti ar nierakmeņiem anamnēzē COSOPT lietošanas laikā var būt pakļauti paaugstinātam urolitiāzes riskam.

Citi

Pacientiem ar akūtu slēgta kakta glaukomu ārstēšanā papildus okulāro hipotensīvo līdzekļu lietošanai nepieciešama cita terapija. Pacientiem ar akūtu slēgta kakta glaukomu COSOPT lietošana nav pētīta.

Ir ziņots, ka pacientiem, kuriem anamnēzē ir hroniski radzenes defekti un/vai intraokulāra ķirurģiska operācija, dorzolamīda lietošanas laikā novērota radzenes tūska un neatgriezeniska radzenes dekompensācija. Šādiem pacientiem dorzolamīds lokāli jālieto ar piesardzību.

Pēc filtrācijas procedūrām, ordinējot ūdeni saturošus supresantus, novērota horioidālā atslāņošanās kopā ar okulāru hipotoniju.

Tāpat kā citu pretglaukomas līdzekļu lietošanas gadījumā, dažiem pacientiem pēc ilgstošas terapijas novērota samazināta reakcija pret oftalmoloģisko timolola maleātu. Taču, klīniskajos pētījumos, kuros vismaz trīs gadus novēroja 164 pacientus, pēc sākotnējas stabilizācijas netika konstatētas būtiskas vidējā intraokulārā spiediena atšķirības.

Benzalkonija hlorīds

Ziņots, ka benzalkonija hlorīds var izraisīt acu kairinājumu, sausās acs simptomus un var ietekmēt asaru slāni un radzenes virsmu. Jālieto piesardzīgi pacientiem ar sausās acs sindromu un pacientiem, kuru radzene var būt bojāta. Ilgstošas lietošanas gadījumā pacienti jānovēro.

Kontaktlēcu lietošana

COSOPT satur benzalkonija hlorīdu kā konservantu. Pirms lietošanas kontaktlēcas ir jāizņem un jānogaida vismaz 15 min pēc zāļu lietošanas līdz tās var ielikt atpakaļ. Ir zināms, ka benzalkonija hlorīds maina mīksto kontaktlēcu krāsu.

Pediātriskā populācija

Skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ar COSOPT nav veikti specifiski mijiedarbības pētījumi.

Klīniskajos pētījumos COSOPT bez blakusparādībām tika lietots ar sekojošām zālēm: AKE-inhibitoriem, kalcija kanālu blokatoriem, diurētiskiem līdzekļiem, nesteroidajiem pretiekaisuma līdzekļiem, ieskaitot aspirīnu, un hormoniem (piemēram, estrogēnu, insulīnu, tiroksīnu).

Taču, pastāv papildus iedarbības un hipotensijas un/vai izteiktas bradikardijas rašanās iespēja, ordinējot timolola maleāta acu pilienus kopā ar perorāliem kalcija kanālu blokatoriem, kateholamīnu rezerves iztukšojošām zālēm vai bēta-adrenergiskajiem blokatoriem, antiaritmiskiem līdzekļiem (ieskaitot amiodaronu), uzpirkstītes glikozīdiem, parasimpatomimētiskiem līdzekļiem, narkotikām un monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoriem.

Ir ziņots par potencētu sistēmisko bēta-blokatoru iedarbību (piemēram, palēninātu sirdsdarbību, depresiju) kombinētās ārstēšanas laikā ar CYP2D6 inhibitoriem (piemēram, hinidīnu, SASI) un timololu.

Lai gan COSOPT monoterapija neietekmē zīlīšu platumu vai ietekmē to niecīgi, lietojot vienlaicīgi timolola maleātu un adrenalīnu (epinefrīnu), retos gadījumos ziņots par midriāzi.

Bēta-blokatori var pastiprināt pretdiabēta līdzekļu hipoglikēmisko iedarbību.

Perorālie bēta-adrenergiskie blokatori var saasināt rikošeta hipertensiju, kas var sekot klonidīna atcelšanai.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

COSOPT nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Dorzolamīds

Nav atbilstošu klīnisko datu par iedarbību grūtniecības laikā. Trušiem, ievadot mātītēm toksiskas devas, dorzolamīds izraisa teratogēnu efektu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Timolols

Nav pieejami atbilstoši dati par timolola lietošanu grūtniecības laikā. Timololu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Par to, kā mazināt sistēmisku absorbciju, skatīt 4.2. apakšpunktā.

Barošana ar krūti

Nav datu par to, vai dorzolamīds izdalās mātes pienā. Pēc dorzolamīda ievadīšanas žurkām zīdīšanas laikā pēcnācējiem novēroja samazinātu ķermeņa masas pieaugumu. Bēta blokatori nonāk krūts pienā. Tomēr, lietojot timololu saturošus acu pilienus ārstnieciskā devā, maz ticams, ka krūts pienā nonāks tāds daudzums timolola, kas zīdaiņim varētu izraisīt bēta blokādes klīniskos simptomus. Skatīt 4.2. apakšpunktā par to, kā mazināt sistēmisku absorbciju. Ja nepieciešams lietot COSOPT, mazuli barot ar krūti neiesaka.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Iespējamās blakusparādības, piemēram, redzes traucējumi, dažiem pacientiem var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un/vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Klīniskos pētījumos specifiskas COSOPT blakusparādības netika novērotas; blakusparādības bija tādas pašas, par kādām tika iepriekš ziņots, lietojot dorzolamīda hidrochlorīdu un /vai timolola maleātu.

Klīnisko pētījumu laikā ar COSOPT tika ārstēti 1035 pacienti. Apmēram 2,4% pacientu ārstēšana ar COSOPT tika pārtraukta lokālu blakusparādību dēļ, apmēram 1,2% pacientu ārstēšana bija jāpārtrauc lokālu blakusparādību dēļ, kuras liecināja par alerģiju vai paaugstinātu jutību (piemēram, plakstiņu iekaisums un konjunktivīts).

Tāpat kā citas vietējas darbības oftalmoloģiskas zāles, timolols tiek absorbēts sistēmiskā cirkulācijā. Tas var izraisīt līdzīgus nevēlamus efektus, kādi novērojami, lietojot sistēmiskos bēta blokatorus. Lietojot bēta blokatorus vietēji oftalmoloģijā, sistēmisku blakņu biežums ir zemāks, nekā ievadot tos sistēmiski.

Par sekojošām blakusparādībām, lietojot COSOPT vai kādu no tā komponentiem, tika ziņots klīnisko pētījumu laikā vai pēc zāļu nokļūšanas tirgū:

[*Ļoti bieži: ($\geq 1/10$), bieži: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), retāk: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), reti: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)]*

Orgānu sistēmas klase (MedDRA)	Preparāts	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi**

Imūnās sistēmas traucējumi	<u>COSOPT</u>				sistēmisku alerģisku reakciju pazīmes un simptomi, ieskaitot angioneirotisko tūsku, nātreni, niezi, izsitumus, anafilaksi	
	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>				alerģisku reakciju pazīmes un simptomi, ieskaitot angioedēmu, nātreni, lokalizētus un ģeneralizētus izsitumus, anafilaksi	nieze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>					hipoglikēmija
Psihiskie traucējumi	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>			depresija*	bezmiegs*, murgji*, atmiņas zudums	halucinācijas
Nervu sistēmas traucējumi	<u>Dorzolamīda hidrohlorīda acu pilieni, šķīdums</u>		galvassāpes*		reibonis*, parestēzija*	
	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>		galvassāpes*	reibonis*, ģībonis*	parestēzija*, <i>myasthenia gravis</i> pazīmju un simptomu pastiprināšanās, pazemināts libido*, cerebrovaskulāras lēkmes*, smadzeņu išēmija	
Acu bojājumi	<u>COSOPT</u>	dedzinoša un dzeloša sajūta acīs	konjunktīvas infekcija, redzes miglošanās, radzenes erozija, acu nieze, asarošana			

	<u>Dorzolamīda hidrochlorīda acu pilieni, šķīdums</u>		acu plakstiņu iekaisums*, acu plakstiņu kairinājums*	iridociklīts*	kairinājums, ieskaitot apsārtumu*, sāpes*, plakstiņu krevelēs*, pārejoša miopija (kura izzūd pēc terapijas pārtraukšanas), radzenes	Svešķermeņa sajūta acī
					tūska*, okulārā spiediena pazemināšanās*, horioidāla atslāņošanās (pēc filtrācijas operācijas)*	
	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>		acs kairinājuma pazīmes un simptomi, ieskaitot blefarītu*, keratīts*, samazināta radzenes jutība, sausuma sajūta acīs*	redzes traucējumi, ieskaitot refraktīvas izmaiņas (dažos gadījumos miotiskās terapijas atcelšanas dēļ)*	ptoze, diplopija, horioidāla atslāņošanās (pēc filtrācijas operācijas)* (skatīt 4.4. apakšpunktā "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā")	nieze, asarošana, apsārtums, redzes miglošanās, radzenes erozija
Ausu un labirinta bojājumi	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>				džinkstēšana ausīs*	
Sirds funkcijas traucējumi	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>			bradikardija*	sāpes krūtīs*, sirdsklauves*, tūska*, aritmija*, sastrēguma sirds mazspēja*, sirdsdarbības apstāšanās*, sirds blokāde	atrioventrikulāra blokāde, sirds mazspēja
	<u>Dorzolamīda hidrochlorīda acu pilieni, šķīdums</u>					Palpitācija, tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<u>Dorzolamīda hidrochlorīda acu pilieni, šķīdums</u>					hipertensija

	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>				hipotensija*, mijklibošana, Reino fenomens*, aukstas rokas un kājas*	
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības	<u>COSOPT</u>		sinusīts		apgrūtināta elpošana, elpošanas mazspēja, rinīts, reti bronhospazma	
	<u>Dorzolamīda hidrochlorīda acu pilieni, šķīdums</u>				deguna asiņošana*	dispnoja
	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>			dispnoja*	bronhospazma (galvenokārt pacientiem ar bronhospastiskām slimībām	
					anamnēzē)*, elpošanas mazspēja, klepus*	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<u>COSOPT</u>	garšas izmaiņas				
	<u>Dorzolamīda hidrochlorīda acu pilieni, šķīdums</u>		slikta dūša*		rīkles kairinājums, sausuma sajūta mutē*	
	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>			slikta dūša*, dispepsija*	caureja, sausuma sajūta mutē*	garšas izmaiņas, sāpes vēderā, vemšana
Ādas un zemādas audu bojājumi	<u>COSOPT</u>				kontaktdermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze	
	<u>Dorzolamīda hidrochlorīda acu pilieni, šķīdums</u>				izsitumi*	
	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>				alopēcija*, psoriāzei līdzīgi izsitumi vai psoriāzes saasināšanās*	izsitumi uz ādas

Skeleta- muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>				sistēmisks <i>lupus erythematosus</i>	muskuļu sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	<u>COSOPT</u>			uroлитиāze		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>				Peronī slimība*, pazemināts libido	seksuālā disfunkcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<u>Dorzolamīda hidrohlorīda acu pilieni, šķīdums</u>		astēnija/nogu rums*			
	<u>Timolola maleāta acu pilieni, šķīdums</u>			astēnija/nogu rums*		

*Šīs blakusparādības, lietojot COSOPT, novērotas arī lietošanas laikā pēc reģistrācijas.

** Papildu nevēlamās blakusparādības novērotas lietojot oftalmoloģiskos bēta blokatorus, un iespējams, ka tās var parādīties lietojot COSOPT.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām: Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieejami dati par nejašu vai apzinātu COSOPT pārdozēšanu cilvēkiem, to iedzerot.

Simptomi

Ir bijuši ziņojumi par timolola maleāta oftalmoloģiskā šķīduma pārdozēšanu, kam par cēloni bijusi neuzmanība; pārdozēšana izraisījusi sistēmisko bēta-adrenergisko blokatoru pārdozēšanas simptomus, piemēram, galvas reiboni, galvassāpes, apgrūtinātu elpošanu, bradikardiju, bronhospazmu un sirdsdarbības apstāšanos. Dorzolamīda pārdozēšanas sagaidāmās pazīmes un simptomi visbiežāk varētu būt elektrolītu līdzsvara traucējumi, acidotiska stāvokļa attīstība, kā arī iespējami centrālās nervu sistēmas traucējumi.

Par nejašu vai apzinātu dorzolamīda hidrohlorīda pārdozēšanu cilvēkiem ir pieejama tikai ierobežota informācija. Ir ziņots par miegainību pēc dorzolamīda iedzeršanas. Pēc lokālas lietošanas ziņots par sekojošām blakusparādībām: sliktu dūšu, galvas reiboni, galvassāpēm, nogurumu, murgainiem sapņiem un rīšanas traucējumiem.

Ārstēšana

Ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai. Jākontrolē seruma elektrolītu līmenis (īpaši kālija) un asins pH

līmenis. Pētījumi pierādījuši, ka timolols ar dialīzi izdalās slikti.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Oftalmoloģiskie līdzekļi – bēta-blokatori – timolols (kombinācijas).
ATĶ kods: S01E D51

Darbības mehānisms

COSOPT sastāvā ir divi komponenti: dorzolamīda hidrohlorīds un timolola maleāts. Katrs no šiem komponentiem samazina paaugstinātu intraokulāro spiedienu, samazinot intraokulārā šķidruma sekrēciju, bet tas notiek ar atšķirīgiem darbības mehānismiem.

Dorzolamīda hidrohlorīds ir spēcīgs cilvēka karboanhidrāzes II inhibitors. Karboanhidrāzes inhibīcija acs ciliārajos procesos samazina intraokulārā šķidruma sekrēciju, domājams, palēninot bikarbonāta jona veidošanos ar sekojošu nātrija un šķidrumu transporta samazināšanos. Timolola maleāts ir neselektīvs bēta-adrenerģisko receptoru blokators. Pašreiz precīzs timolola maleāta intraokulārā spiediena pazemināšanas darbības mehānisms pilnībā nav noskaidrots, lai gan pētījumi ar fluoresceīnu un tonogrāfiju liecina, ka galvenais darbības mehānisms varētu būt saistīts ar intraokulārā šķidruma samazinātu veidošanos. Tomēr, dažos pētījumos tika arī novērota neliela šķidruma izdalīšanās. Šo divu līdzekļu kombinētā iedarbība izraisa papildus intraokulārā spiediena samazināšanos, salīdzinot ar to, kādu iegūst, ordinējot katru komponentu atsevišķi.

Pēc lokālas lietošanas COSOPT samazina paaugstinātu intraokulāro spiedienu neatkarīgi no tā, vai spiediens ir vai nav saistīts ar glaukomu. Paaugstināts intraokulārais spiediens ir galvenais riska faktors redzes nerva bojājuma un glaukomas izraisīta redzes lauka zuduma patoģenēzē. COSOPT samazina intraokulāro spiedienu bez miotiskajiem līdzekļiem raksturīgām blakusparādībām, piemēram, nakts akluma, akomodācijas spazmas un zīlīšu konstrikcijas.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskā iedarbība

Tika veikti līdz 15 mēnešiem ilgi klīniskie pētījumi, lai pacientiem ar glaukomu un okulāro hipertensiju, kuriem bija piemērota vienlaicīga terapija, salīdzinātu IOS-samazinošo COSOPT iedarbību, to ordinējot divas reizes dienā (no rīta un pirms gulētiešanas), ar atsevišķi un vienlaicīgi lietotiem 0,5% timololu un 2,0% dorzolamīdu. Pētījumos tika iekļauti gan neārstēti pacienti, gan neadekvāti kontrolēti pacienti ar timololu monoterapijā. Lielākā daļa pacientu pirms iekļaušanas pētījumā bija ārstēti ar lokāli lietojamiem bēta-blokatoriem monoterapijā. Analizējot kombinēto pētījumu rezultātus, tika konstatēts, ka COSOPT, lietojot divas reizes dienā, bija iedarbīgāks, nekā ordinējot monoterapiju ar 2% dorzolamīdu trīs reizes dienā vai 0,5% timololu divas reizes dienā. COSOPT intraokulāro spiedienu mazinošā iedarbība, lietojot divas reizes dienā, bija ekvivalenta iedarbībai, kāda tika iegūta, kombinējot dorzolamīdu divas reizes dienā un timololu divas reizes dienā. Lietojot COSOPT divas reizes dienā un dažādos dienas laikos mērot acs spiedienu, tika pierādīta COSOPT iedarbība visas dienas garumā, un šī iedarbība saglabājās ilgstošas lietošanas laikā.

Pediātriskā populācija

Tika veikts 3 mēnešus ilgs kontrolēts pētījums, kura galvenais mērķis bija novērtēt 2% dorzolamīda hidrohlorīda acu šķīduma lietošanas drošumu bērniem līdz 6 gadu vecumam. Šajā pētījumā 30 pacienti, sākot no 2 gadu vecuma līdz 6 gadu vecumam, kuru IOS nebija pietiekami kontrolēts ar dorzolamīda vai timolola monoterapiju, pētījuma atklātajā fāzē lietoja COSOPT. Efektivitāte šiem pacientiem netika noteikta. Šai mazajai pacientu grupai COSOPT lietošana divas reizes dienā visumā bija labi panesama. Terapijas kursu pabeidza 19 pacienti, 11 pacienti operācijas vai cita iemesla dēļ pārtrauca lietošanu, vai nomainīja medikamentus.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Dorzolamīda hidrohlorīds

Atšķirībā no perorāliem karboanhidrāzes inhibitoriem, lokāla dorzolamīda hidrohlorīda lietošana ļauj zālēm darboties tieši acī pie ievērojami mazākām devām un tāpēc ar mazāku sistēmisku iedarbību. Klīniskajos pētījumos IOS samazinājās bez skābju – sārmu līdzsvara traucējumiem vai elektrolītu izmaiņām, kas ir raksturīgi perorāliem karboanhidrāzes inhibitoriem.

Pēc lokālas lietošanas dorzolamīds nokļūst sistēmiskajā cirkulācijā. Lai novērtētu sistēmiskās karboanhidrāzes inhibīcijas potenciālu pēc lokālas lietošanas, tika mērītas zāļu un metabolītu koncentrācijas sarkanajās asins šūnās un plazmā un karboanhidrāzes inhibīcija eritrocītos. Ilgstošas lietošanas laikā dorzolamīds uzkrājas sarkanajās asins šūnās, jo tas selektīvi saistās ar CA-II, kamēr plazmā saglabājas nesaistītā preparāta ļoti zemas koncentrācijas. No izejas preparāta veidojas viens N-dezetil metabolīts, kurš ir vājāks CA-II inhibitors nekā nemetabolizētais preparāts, bet tas inhibē arī mazāk aktīvo izoenzīmu (CA-I). Arī metabolīts uzkrājas eritrocītos, kur tas saistās galvenokārt ar CA-I. Dorzolamīda saistība ar plazmas proteīniem ir mērena (apmēram 33%). Dorzolamīds tiek izvadīts galvenokārt neizmainītā veidā urīnā; arī metabolīts tiek izvadīts ar urīnu. Pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas dorzolamīds no sarkanajām asins šūnām atbrīvojas nelineāri, koncentrācijai strauji samazinoties sākumā, kam seko lēnāka eliminācijas fāze ar aptuveni četrus mēnešus ilgu eliminācijas pusperiodu.

Kad dorzolamīds tika ordinēts perorāli, lai imitētu maksimālu sistēmisku iedarbību pēc ilgstošas lokālas lietošanas acī, līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 13 nedēļu laikā. Pie līdzsvara koncentrācijas plazmā praktiski nebija brīvo zāļu vai metabolīta; CA inhibīcija sarkanajās asins šūnās bija mazāka nekā tā, no kuras būtu sagaidāma farmakoloģiskā iedarbība uz nieru funkciju vai elpošanu. Līdzīgus farmakokinētiskus rezultātus novēroja pēc ilgstošas, lokālas dorzolamīda lietošanas.

Taču, dažiem vecākiem pacientiem ar nieru mazspēju (noteiktais kreatinīna klīrenss 30 – 60 ml/min) eritrocītos bija augstākas metabolīta koncentrācijas, bet nozīmīgas atšķirības karboanhidrāzes inhibīcijā un klīniski nozīmīgas sistēmiskas blakusparādības, ko varētu attiecināt uz šiem iegūtajiem datiem, netika konstatētas.

Timolola maleāts

Pētot preparāta plazmas koncentrāciju sešiem indivīdiem, pēc timolola maleāta 0,5% acu pilienu lokālas lietošanas divas reizes dienā tika noteikta sistēmiskā timolola maleāta iedarbība. Vidējā maksimālā plazmas koncentrācija pēc rīta devas bija 0,46 ng/mililitrā, un pēc vakara devas tā bija 0,35 ng/mililitrā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Individuālo komponentu okulārā un sistēmiskā drošuma profils ir labi zināms.

Dorzolamīds

Trušiem, ievadot mātītēm toksiskas dorzolamīda devas, kas izraisa metabolo acidozi, tika novērotas skriemeļu malformācijas.

Timolols

Pētījumi dzīvniekiem neliecina par teratogēnu iedarbību.

Turklāt, dzīvniekiem nav konstatētas nekādas ar acīm saistītas blakusparādības, kuriem lokāli lietoja dorzolamīda hidrohlorīda un timolola maleāta acu pilienus atsevišķi vai vienlaicīgi. *In vitro* un *in vivo* pētījumos nevienam no komponentiem netika pierādīts mutagēnais potenciāls. Tāpēc, lietojot COSOPT terapeitiskās devās, nav sagaidāms būtisks risks cilvēka drošībai.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Benzalkonija hlorīds
Hidroksietilceluloze
Mannīts (E421)
Nātrija citrāts (E331)
Nātrija hidroksīds (E524) (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc pirmās pudeles atvēršanas COSOPT drīkst lietot ne ilgāk kā 28 dienas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

COSOPT pudele satur 5 ml šķīduma. Tirgū var būt pieejami divi dažādi iepakojuma veidi.

Balta, caurspīdīga zema blīvuma polietilēna pudele, ar caurspīdīgu pilinātāju un baltu vāciņu vai OCUMETER Plus oftalmoloģiskā ierīce, kas sastāv no caurspīdīgas, augsta blīvuma polietilēna pudeles ar aizzīmogotu dozatora uzgali, elastīgām sānu malām, kuras jāspiež, lai atbrīvotu pilienu, un divdaļīga vāciņa. Vāciņa dubultais mehānisms pirmās lietošanas reizē pārddur pilinātāja uzgaļa aizdari un pēc tam noslēdzas, lai nodrošinātu vienu vāciņu visā lietošanas laikā. Drošības josla uz iepakojuma uzlīmes liecina par neatvērtu iepakojumu.

COSOPT ir pieejams sekojošos iepakojumos:

1 x 5 ml (viena 5 ml pudele)
3 x 5 ml (trīs 5 ml pudeles)
6 x 5 ml (sešas 5 ml pudeles)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Somija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

99-0966

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 1999. gada 15. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 23. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

01/2023