

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COSOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml, oogdruppels, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 22,26 mg dorzolamidehydrochloride, overeenkomend met 20 mg dorzolamide en 6,83 mg timololmaleaat overeenkomend met 5 mg timolol.

Hulpstof met bekend effect:

Één ml oogdruppels, oplossing bevat 0,075 mg benzalkoniumchloride en één druppel bevat ongeveer 0,002 mg benzalkoniumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oogdruppels, oplossing

Heldere, kleurloze tot bijna kleurloze, licht viskeuze oplossing met een pH tussen 5,5 en 5,8 en een osmolaliteit van 242-323 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Geïndiceerd voor de behandeling van verhoogde intraoculaire druk (IOD) bij patiënten met openhoekglaucoom of pseudo-exfoliatief glaucoom als monotherapie met een oogheelkundige bètablokker niet afdoende is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering is één druppel COSOPT tweemaal daags in (de conjunctivale zak van) het/de aangedane oog/ogen.

Als er nog een andere oogdruppel gebruikt wordt, moeten COSOPT en het andere middel worden toegediend met telkens een interval van ten minste 10 minuten.

De patiënt moet erop gewezen worden dat de handen gewassen moeten worden voor gebruik en dat de punt van de druppelaar niet in contact met het oog of de omliggende structuren mag komen.

De patiënt moet er ook op gewezen worden dat verkeerd gebruik ertoe kan leiden dat de oogdruppels besmet raken met bacteriën die ooginfecties kunnen veroorzaken. Gebruik van besmette oogdruppels kan tot ernstige schade aan het oog en verlies van het gezichtsvermogen leiden.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over het juiste gebruik van de flesjes.

Wijze van toediening

1. Was uw handen.
2. Open het flesje. Pas goed op dat de punt van de druppelfles uw oog, de huid rond uw oog of uw vingers niet raakt.
3. Houd uw hoofd achterover en houd het flesje ondersteboven boven het oog.
4. Trek het onderste ooglid naar beneden en kijk omhoog. Knijp voorzichtig in het flesje en laat een druppel vallen in de ruimte tussen het onderste ooglid en het oog.
5. Sluit uw oog en druk ongeveer twee minuten met uw vinger op de binnenhoek van het oog. Bij gebruik van nasolacrimale occlusie of het sluiten van de oogleden gedurende 2 minuten wordt de systemische absorptie verminderd. Dit kan leiden tot een afname van systemische bijwerkingen en een toename van lokale activiteit.
6. Herhaal stap 3 tot en met 5 met het andere oog als uw arts u dat heeft opgedragen.
7. Plaats de dop terug en sluit het flesje goed.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid bij kinderen is niet vastgesteld.

De veiligheid bij kinderen jonger dan 2 jaar is niet vastgesteld. (Voor informatie over de veiligheid bij kinderen ≥ 2 en < 6 jaar oud, zie rubriek 5.1)

4.3 Contra-indicaties

COSOPT is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- reactieve luchtwegaandoeningen met inbegrip van astma bronchiale of een voorgeschiedenis van astma bronchiale, ernstige chronisch obstructieve luchtwegaandoeningen
- sinusbradycardie, sicksinussyndroom, sinoatriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok zonder pacemaker, manifeste hartinsufficiëntie, cardiale shock
- ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) of hyperchloremische acidose
- overgevoeligheid voor één of beide werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

De bovengenoemde contra-indicaties zijn gebaseerd op de bestanddelen van het product en zijn niet beperkt tot de combinatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cardiovasculaire/respiratoire reacties

Evenals andere topisch toegediende oogmedicatie, wordt timolol systemisch geabsorbeerd. Door de bèta-adrenerge component timolol kunnen gelijksoortige cardiovasculaire, pulmonale en overige bijwerkingen optreden als bij systemische bètablokkers. Na toediening in het oog is de incidentie van systemische bijwerkingen lager dan bij systemische toediening. Voor vermindering van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Hartaandoeningen

Bij patiënten met hart- en bloedvataandoeningen (bijv. coronaire hartaandoeningen, Prinzmetal-angina en hartfalen) en hypotensie moet behandeling met bètablokkers kritisch worden beoordeeld en moet men behandeling met andere werkzame bestanddelen overwegen.

Patiënten met hart- en bloedvataandoeningen moeten worden gecontroleerd op tekenen van verslechtering van deze aandoeningen en eventuele bijwerkingen.

Vanwege het negatieve effect op de geleidingstijd, is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van bètablokkers aan patiënten met een eerstegraads hartblok.

Bloedvataandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige perifere circulatiestoornissen/aandoeningen (d.w.z. ernstige vormen van ziekte van Raynaud of syndroom van Raynaud).

Ademhalingsstelselaandoeningen

Er is melding gemaakt van luchtwegreacties, waaronder overlijden als gevolg van bronchospasme bij astmapatiënten na intraoculaire toediening van bètablokkers.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van COSOPT bij patiënten met lichte/matige chronisch obstructieve luchtwegaandoeningen (COPD). Het mag alleen gebruikt worden als het mogelijke voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is dit geneesmiddel niet bestudeerd; daarom moet dit geneesmiddel bij deze patiënten met voorzichtigheid worden toegepast.

Immunologie en overgevoeligheid

Net als andere lokaal toegediende oogheelkundige middelen kan dit geneesmiddel systemisch worden geabsorbeerd. Dorzolamide bevat een sulfonamidogroep, die ook bij sulfonamiden voorkomt. Daarom kunnen bij plaatselijke toediening dezelfde soorten bijwerkingen worden waargenomen als bij systemische toediening van sulfonamide, waaronder ernstige reacties zoals Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse. Als er zich tekenen van een ernstige reactie of overgevoeligheid voordoen, moet gebruik van dit preparaat worden stopgezet.

Plaatselijke bijwerkingen aan het oog, zoals gezien bij gebruik van dorzolamidehydrochloride-oogdruppels, zijn ook gemeld voor dit geneesmiddel. Als dergelijke reacties optreden, moet stopzetting van de behandeling met dit geneesmiddel worden overwogen.

Tijdens de behandeling met bètablokkers kunnen patiënten met een voorgeschiedenis van atopie of een ernstige anafylactische reactie op verschillende allergenen, gevoeliger zijn bij herhaalde blootstelling aan deze allergenen en niet reageren op de gebruikelijke dosis adrenaline om een anafylactische reactie te behandelen.

Gelijktijdige therapie

Het effect op de intraoculaire druk of de bekende effecten van systemische bètablokkade kunnen versterkt worden, wanneer timolol wordt gegeven aan patiënten die al een systemische bètablokker krijgen. De respons moet bij deze patiënten nauwkeurig worden gevolgd. Het gebruik van twee topicale bètablokkers wordt afgeraden (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van dorzolamide en orale koolzuuranhydraseremmers wordt niet aanbevolen.

Stopzetting van de behandeling

Als bij patiënten met coronaire hartziekten stopzetting van de oogdruppel timolol vereist is, moet net als met systemische bètablokkers de behandeling geleidelijk worden afgebouwd.

Overige effecten van bètablokkade

Hypoglykemie/diabetes

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van bètablokkers aan patiënten die spontaan hypoglykemie kunnen krijgen of patiënten met labiele diabetes, omdat bètablokkers de tekenen en symptomen van acute hypoglykemie kunnen maskeren.

Bètablokkers kunnen ook de tekenen van hyperthyreoïdie maskeren. Abrupte stopzetting van een behandeling met een bètablokker kan verergering van de symptomen uitlokken.

Cornea-aandoeningen

Bètablokkers kunnen bij intraoculaire toediening droge ogen veroorzaken. Patiënten met cornea-aandoeningen moeten voorzichtig behandeld worden.

Anesthesie bij chirurgie

Bètablokkers voor intraoculair gebruik kunnen de werking van systemische bèta-agonisten, bijv. adrenaline, blokkeren. De anesthesist moet worden geïnformeerd als een patiënt timolol krijgt.

Behandeling met bètablokkers kan de symptomen van myasthenia gravis verergeren.

Overige effecten van koolzuuranhydraseremming

Behandeling met orale koolzuuranhydraseremmers is gepaard gegaan met urolithiasis als gevolg van zuur-baseverstoringen, vooral bij patiënten met nierstenen in de voorgeschiedenis. Hoewel er bij dit geneesmiddel geen zuur-baseverstoringen zijn waargenomen, is urolithiasis af en toe gemeld. Omdat COSOPT een lokale koolzuuranhydraseremmer bevat die systemisch wordt geabsorbeerd, kunnen patiënten met nierstenen in de voorgeschiedenis een verhoogd risico op urolithiasis hebben tijdens gebruik van dit geneesmiddel.

Overige

Bij de behandeling van patiënten met acuut nauwehoekglaucoom kan niet worden volstaan met oogdrukverlagende oogdruppels alleen. Dit geneesmiddel is niet bestudeerd bij patiënten met acuut nauwehoekglaucoom.

Bij patiënten met eerder bestaande chronische afwijkingen aan de cornea en/of een voorgeschiedenis van intraoculaire chirurgie zijn bij gebruik van dorzolamide cornea-oedeem en irreversibele corneadecompensatie gemeld. Er is een grotere kans op het ontstaan van cornea-oedeem bij patiënten met een laag aantal endotheelcellen. Als COSOPT aan deze groepen patiënten wordt voorgeschreven, moeten de nodige voorzorgsmaatregelen worden getroffen.

Het loslaten van de choroïdea is gemeld bij toediening van waterige suppressiva (bijv. timolol, acetazolamide) na glaucoomoperaties.

Net als met andere geneesmiddelen tegen glaucoom is een verminderde reactie op de oogdruppel timololmaleaat bij sommige patiënten na langdurige behandeling gemeld. Echter, in klinisch onderzoek waarin 164 patiënten minstens 3 jaar zijn gevolgd, is na aanvankelijke stabilisering geen significant verschil in gemiddelde intraoculaire druk waargenomen.

Benzalkoniumchloride

Er is gemeld dat benzalkoniumchloride oogirritatie en symptomen van droge ogen veroorzaakt en invloed kan hebben op de traanfilm en het corneaoppervlak. Benzalkoniumchloride moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met droge ogen en bij patiënten bij wie de cornea mogelijk beschadigd is. In geval van langdurig gebruik moeten patiënten worden gecontroleerd.

Gebruik van contactlenzen

COSOPT bevat benzalkoniumchloride als conserveermiddel. Contactlenzen moeten vóór het indruppelen worden verwijderd, en er moet minstens 15 minuten worden gewacht, alvorens de lenzen weer in te zetten. Van benzalkoniumchloride is bekend dat dit zachte contactlenzen verkleurt.

Pediatrische patiënten

Zie rubriek 5.1.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar interacties met COSOPT.

In klinisch onderzoek is dit geneesmiddel gelijktijdig met de volgende systemische geneesmiddelen gebruikt zonder aanwijzingen voor nadelige interacties: ACE-remmers, calciumantagonisten, diuretica, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen waaronder aspirine en hormonen (bijvoorbeeld oestrogenen, insuline, thyroxine).

Mogelijk is er een additief effect met hypotensie en/of uitgesproken bradycardie tot gevolg, wanneer intraoculaire bètablokkers gelijktijdig worden toegediend met orale calciumkanaalblokkers, geneesmiddelen die een depletie van catecholamine veroorzaken, bètablokkers, antiaritmica (waaronder amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphicomimetica, guanethidine, narcotica en monoamineoxidase (MAO)-remmers.

Versterkte systemische bètablokkade (bijv. vertraagde hartslag, depressie) is gemeld bij gelijktijdig gebruik van CYP2D6-remmers (bijv. kinidine, fluoxetine, paroxetine) en timolol.

Hoewel COSOPT alleen weinig of geen effect op de pupilgrootte heeft, is er in enkele gevallen melding gemaakt van mydriasis als gevolg van gelijktijdig gebruik van intraoculaire bètablokkers en adrenaline (epinefrine).

Bètablokkers kunnen het hypoglykemisch effect van bloedglucoseverlagende middelen versterken.

Orale bètablokkers kunnen de reboundhypertensie die na stopzetten van clonidine kan optreden, verergeren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

COSOPT dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt.

Dorzolamide

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van dorzolamide bij zwangere vrouwen. Bij voor drachtige konijnen toxische doses had dorzolamide teratogene effecten (zie rubriek 5.3).

Timolol

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van timolol bij zwangere vrouwen. Timolol mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij dit strikt noodzakelijk is. Voor vermindering van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2.

Epidemiologische studies hebben geen misvormingen laten zien, maar wel een risico op intra-uteriene groeivertraging bij orale toediening van bètablokkers. Daarnaast is bij neonaten melding gemaakt van tekenen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, ademnood en hypoglykemie) wanneer de

moeder tot de geboorte bètablokkers had gekregen. Als dit geneesmiddel tot de geboorte wordt gegeven, moet de neonat de eerste dagen nauwlettend worden gevolgd.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dorzolamide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij zogende ratten die dorzolamide kregen, werd een verminderde gewichtstoename van de nakomelingen waargenomen. Bètablokkers worden uitgescheiden in de moedermelk. Echter, bij therapeutische doseringen timolol-oogdruppels, is het onwaarschijnlijk dat er hoeveelheden in de moedermelk terechtkomen die klinische symptomen van bètablokkade kunnen veroorzaken bij de zuigeling. Voor vermindering van de systemische absorptie, zie rubriek 4.2. Als behandeling met COSOPT nodig is, wordt het geven van borstvoeding niet aanbevolen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Mogelijke bijwerkingen zoals wazig zien kunnen van invloed zijn op het vermogen van sommige patiënten om een voertuig te besturen en/of machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

In klinisch onderzoek met COSOPT komen de waargenomen bijwerkingen overeen met bijwerkingen die eerder met dorzolamidehydrochloride en/of timololmaleaat waren gemeld.

In klinisch onderzoek zijn 1035 patiënten met COSOPT behandeld. Bij ongeveer 2,4 % van alle patiënten werd de behandeling met dit geneesmiddel op grond van lokale bijwerkingen aan het oog stopgezet, bij ongeveer 1,2 % van alle patiënten werd de behandeling op grond van een lokale bijwerking die allergie of overgevoeligheid (zoals ooglidontsteking en conjunctivitis) deed vermoeden, stopgezet.

Evenals andere topisch toegediende oogmedicatie, wordt timolol geabsorbeerd in de systemische circulatie. Dit kan leiden tot bijwerkingen die vergelijkbaar zijn met die bij systemische bètablokkers. Na toediening in het oog is de incidentie van systemische bijwerkingen lager dan bij systemische toediening.

De volgende bijwerkingen zijn van COSOPT of van een van de werkzame stoffen in klinisch onderzoek of postmarketing gemeld:

[Zeer vaak: ($\geq 1/10$), Vaak: ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) Soms: ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$) Zelden: ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)]

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)	Formulering	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend**
Immuun- systeem- aandoeningen	COSOPT				tekenen en symptomen van systemische allergische reacties waaronder angio- oedeem, urticaria, pruritus, rash, anafylac- tische	

	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing				reactie tekenen en symptomen van allergische reacties waaronder angio- oedeem, urticaria, lokale en gegenera- liseerde rash, anafylac- tische reactie	pruritus
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing					hypo- glykemie
Psychische stoornissen	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing			depressie*	insomnia*, nacht- merries*, geheugen- verlies	hallucinatie
Zenuwstelsel- aandoeningen	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing		hoofdpijn*		duizelig- heid*, paresthesie*	
			hoofdpijn*	duizelig- heid*, syncope*	paresthesie*, toename in tekenen en symptomen van myasthenia gravis, verminderd libido*, cerebro- vasculair accident*, cerebrale ischemie	
Oog- aandoeningen	COSOPT	branden en prikken	conjunc- tivale injectie, wazig zicht, erosie van de cornea, tranen en jeuk aan het oog			

	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing	tekenen en symptomen van oogirritatie waaronder blefaritis*, keratitis*, verminderde gevoeligheid van de cornea en droge ogen*	visus- stoornis- sen waar- onder veranderde refractie (in sommige gevallen door stopzetting van behandeling met een mioticum)*	irritatie waaronder roodheid*, pijn*, korstjes op oogleden*, voorbijgaan- de myopie (die bij stopzetting van de behandeling verdween), cornea- oedeem*, oculaire hypotonie*, loslaten van de choroidea (na een glaucoom- operatie)*	jeuk, tranen, roodheid, wazig zicht, cornea- erosie
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing			ptosis, diplopie, loslaten van de choroidea na een glaucoom- operatie* (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschu- wingen en voorzorgen bij gebruik) tinnitus*	
Hart- aandoeningen	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing		bradycardie*	pijn op de borst*, hartklop- pingen*, oedeem*, aritmie*, congestief hartfalen*, hart- stilstand*, ha rtblok	atrio- ventriculair blok, hartfalen
Bloedvat- aandoeningen	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing Timolol-				hart- kloppingen, tachycardie hypertensie hypotensie*,

	maleaat oogdruppels, oplossing			claudicatio, fenomeen van Raynaud*, koude handen en voeten* kortademig- heid, respiratoir falen, rhinitis, zelden broncho- spasme epistaxis*		
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	COSOPT	sinusitis				
	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing		dyspneu*	broncho- spasme (met name bij patiënten met een pre- existente broncho- spastische ziekte)*, respiratoir falen, hoest*	dyspneu	
Maag- darmstelsel- aandoeningen	COSOPT	dysgeusie				
	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing COSOPT		nausea*	keelirritatie, droge mond*		
			nausea*, dyspepsie*	diarree, droge mond*	dysgeusie, abdominale pijn, braken	
Huid- en onderhuid- aandoe- ningen				contact- dermatitis, Stevens- Johnson- syndroom, toxische epidermale necrolyse rash*		
	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing				alopecia*, psoriaforme rash of exacerbatie van psoriasis* systemische	huiduitslag
Skelet-	Timolol-				myalgie	

spierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	maleaat oogdruppels, oplossing			
Nier- en urineweg-aandoeningen	COSOPT	uroolithiasis		lupus erythe- matusus
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing			ziekte van Peyronie*, verminderd libido
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing	asthenie/ vermoeid- heid*		
	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing		asthenie/ vermoeid- heid*	

*Deze bijwerkingen zijn ook gemeld tijdens postmarketinggebruik met COSOPT.

**Additionele bijwerkingen zijn gezien met intraoculaire bètablokkers en kunnen mogelijk ook optreden met COSOPT.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL of Postbus 97, 1000 BRUSSEL, Madou (website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens beschikbaar over overdosering bij mensen door onbedoelde of opzettelijke inname van COSOPT.

Symptomen

Er zijn meldingen van onbedoelde overdosering met oogdruppels timololmaleaat die geleid hebben tot systemische effecten die overeenkomen met die welke bij systemische bèta-adrenerge blokkers worden waargenomen, zoals duizeligheid, hoofdpijn, kortademigheid, bradycardie, bronchospasme en hartstilstand. De meest voorkomende tekenen en symptomen die bij overdosering van dorzolamide te verwachten zijn, zijn gestoorde elektrolytenbalans, acidose en mogelijk effecten aan het centrale zenuwstelsel.

Er zijn slechts beperkte gegevens over een overdosering door onbedoelde of opzettelijke inname van dorzolamidehydrochloride bij mensen. Bij inname via de mond is slaperigheid gemeld. Bij lokale toediening is melding gedaan van nausea, duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, abnormaal dromen en dysfagie.

Behandeling

De behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. De elektrolytenpiegel in het serum (vooral kalium) en de pH van het bloed moeten worden gecontroleerd. Uit onderzoek blijkt dat timolol moeilijk dialyseerbaar is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen bij glaucoom en miotica, bètablokkers, Timolol, combinaties, ATC code: S01ED51

Werkingsmechanisme

COSOPT bestaat uit twee componenten: dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat. Deze beide componenten verlagen een verhoogde intraoculaire druk door de kamerwaterproductie te verminderen, maar doen dat via een verschillend werkingsmechanisme.

Dorzolamidehydrochloride is een krachtige remmer van het humane koolzuuranhydrase II. Door remming van koolzuuranhydrase in het corpus ciliare in het oog neemt de afscheiding van kamerwater af, waarschijnlijk doordat de vorming van bicarbonaat-ionen langzamer verloopt waardoor het natrium- en vochttransport afneemt. Timololmaleaat is een niet-selectieve bèta-adrenerge receptorblokker. Het exacte werkingsmechanisme waardoor timololmaleaat de intraoculaire druk verlaagt staat momenteel niet vast, hoewel onderzoeken met fluoresceïne en tonografie uitwijzen dat de werking voornamelijk verband kan houden met een verminderde vorming van kamerwater. In sommige studies is echter ook een geringe toename van de uitstroom waargenomen. Het gecombineerde effect van deze twee geneesmiddelen leidt tot een additionele verlaging van de intraoculaire druk (IOD) in vergelijking met toediening van de componenten afzonderlijk.

Na lokale toediening verlaagt dit geneesmiddel de verhoogde intraoculaire druk, al of niet in samenhang met glaucoom. Verhoogde intraoculaire druk is een belangrijke risicofactor in de pathogenese van oogzenuwbeschadiging en glaucomateus gezichtsveldverlies. Dit geneesmiddel vermindert de intraoculaire druk zonder de bij gebruik van miotica veel voorkomende bijwerkingen zoals nachtblindheid, accommodatiespasmen en pupilvernauwing.

Farmacodynamische effecten

Klinische effecten

Tot 15 maanden durende klinische studies zijn verricht om het IOD-verlagend effect van COSOPT tweemaal daags ('s ochtends en voor het slapen gaan) te vergelijken met 0,5 % timolol en 2,0 % dorzolamide (apart en gelijktijdig toegediend) bij patiënten met glaucoom of oculaire hypertensie bij wie in de studies gelijktijdige behandeling aangewezen werd geacht. Het betrof hier zowel onbehandelde patiënten als patiënten bij wie de oogboldruk met monotherapie met timolol onvoldoende werd verlaagd. De meeste patiënten werden vóór de studie alleen met een lokale bètablokker behandeld. In een analyse van de gecombineerde studies was het IOD-verlagend effect van COSOPT tweemaal daags sterker dan dat van monotherapie met 2 % dorzolamide driemaal daags of 0,5 % timolol tweemaal daags. Het IOD-verlagend effect van COSOPT tweemaal daags was gelijk aan dat van gelijktijdige therapie met dorzolamide tweemaal daags en timolol tweemaal daags. Het IOD-verlagend effect van COSOPT tweemaal daags is op verschillende meetpunten gedurende de dag aangetoond en dit effect hield bij langdurige toediening aan.

Pediatrische patiënten

Er is een 3 maanden durend gecontroleerd onderzoek verricht met als primaire doelstelling de veiligheid van 2 % dorzolamidehydrochloride oogdruppels vast te stellen bij kinderen jonger dan 6 jaar oud. In dit onderzoek kregen 30 patiënten in de leeftijd vanaf 2 tot 6 jaar bij wie de IOD met dorzolamide of timolol monotherapie niet onder controle was COSOPT in een open label-fase. De werkzaamheid bij deze patiënten is niet vastgesteld. In deze kleine groep patiënten werd tweemaaldaagse toediening van COSOPT over het algemeen goed verdragen, waarbij 19 patiënten de behandelingsperiode voltooiden en 11 patiënten stopten wegens chirurgie, verandering in medicatie of om andere redenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Dorzolamidehydrochloride

In tegenstelling tot orale koolzuuranhydraseremmers kan bij lokale toediening van dorzolamidehydrochloride de werkzame stof bij aanzienlijk lagere doses en daarom met minder systemische absorptie zijn effect op het oog uitoefenen. In klinisch onderzoek leidde dit tot een verlaging van de IOD zonder zuur-baseverstoringen of veranderingen in de elektrolytenhuishouding die bij orale koolzuuranhydraseremmers gezien worden.

Bij lokale toepassing bereikt dorzolamide de systemische circulatie. Om na te gaan in hoeverre het koolzuuranhydrase in het lichaam na lokale toediening geremd kan worden, werden de werkzame stof- en metabolietconcentraties in de rode bloedcellen (RB) en het plasma en de koolzuuranhydraseremming in RB gemeten. Bij chronische toediening treedt er cumulatie van dorzolamide in RB op als gevolg van een selectieve binding aan CA-II waarbij de concentraties vrije werkzame stof in het plasma uiterst laag blijven. De werkzame moederstof vormt een enkele N-desethyl-metaboliet die CA-II minder krachtig remt dan de werkzame moederstof maar ook een minder actief iso-enzym (CA-I) remt. De metaboliet cumuleert ook in RB, waar het zich primair aan CA-I bindt. Er treedt enige binding van dorzolamide aan plasma-eiwitten op (ongeveer 33 %). Dorzolamide wordt voornamelijk onveranderd in de urine uitgescheiden; de metaboliet wordt ook in de urine uitgescheiden. Na stopzetting van de toediening is de eliminatie van dorzolamide uit de RB non-lineair, wat in eerste instantie tot een snelle verlaging van de werkzame stofconcentratie leidt, gevolgd door een tragere eliminatiefase met een halfwaardetijd van ongeveer vier maanden.

Na orale toediening van dorzolamide teneinde de maximale systemische blootstelling na langdurige lokale toediening in het oog te simuleren, werd binnen dertien weken de steady state bereikt. In de steady state was er bijna geen vrije werkzame stof of metaboliet in het plasma; de CA-remming in RB was minder dan die welke naar verwachting nodig zou zijn om een farmacologisch effect op de renale functie of de ademhaling te hebben. Soortgelijke farmacokinetische resultaten werden verkregen na chronische lokale toediening van dorzolamidehydrochloride. Enkele oudere patiënten met een nierfunctiestoornis (geschatte creatinineklaring 30-60 ml/min) hadden echter een hogere metabolietconcentratie in RB, maar er waren geen relevante verschillen in koolzuuranhydraseremming en geen klinisch belangrijke systemische bijwerkingen die direct aan deze bevinding konden worden toegeschreven.

Timololmaleaat

In een onderzoek naar de concentratie van de werkzame stof in het plasma bij zes deelnemers werd de systemische absorptie van timolol na tweemaaldaagse lokale toediening van oogdruppels timololmaleaat 0,5 % bepaald. De gemiddelde piekplasmaconcentratie na de ochtenddosis was 0,46 ng/ml en na de middagdosis 0,35 ng/ml.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het oculaire en systemische veiligheidsprofiel van de afzonderlijke componenten is goed gedocumenteerd.

Dorzolamide

Bij voor drachtige konijnen toxische doses dorzolamide, geassocieerd met metabole acidose, werden wervelmisvormingen waargenomen.

Timolol

In dieronderzoek zijn geen teratogene effecten waargenomen.

Daarnaast werden bij dieren die lokaal werden behandeld met oogdruppels dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat of met gelijktijdig toegediend dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat geen bijwerkingen aan het oog waargenomen. Bij onderzoek *in vitro* en *in vivo* met elk van de componenten werd geen mutageen

potentieel gevonden. Daarom worden bij therapeutische doses COSOPT geen risico's van belang voor de veiligheid bij mensen verwacht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzalkoniumchloride
Hyetellose
Mannitol (E421)
Natriumcitraat (E331)
Natriumhydroxide (E524) voor pH-aanpassing
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Gebruik COSOPT niet langer dan 28 dagen na eerste opening van het flesje.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Het flesje in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een flesje COSOPT bevat 5 ml oplossing.

Witte, doorzichtige fles van polyethyleen met een lage dichtheid, met een transparante applicatortip en een witte dop.

De verzegeling bestaat uit een veiligheidsstrip die deel uitmaakt van het etiket van het flesje.

COSOPT is beschikbaar in een van de volgende verpakkingen:

1 x 5 ml (een flesje met 5 ml)
3 x 5 ml (drie flesjes met 5 ml)
6 x 5 ml (zes flesjes met 5 ml)

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere

Finland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE208555

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 januari 2000

Datum van laatste verlenging: 10 december 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 04/2023

Datum van goedkeuring: 09/2023

