

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

COSOPT Unit Dose 20 mg/ml + 5 mg/ml oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

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

Een druppel (ongeveer 0,03-0,05 ml) bevat gemiddeld 0,8 mg dorzolamide en 0,2 mg timolol. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oogdruppels, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik

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**

Cosopt Unit Dose is 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 Unit Dose tweemaal daags in (de conjunctivale zak van) het/de aangedane oog/ogen.

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

Dit geneesmiddel is een steriele oplossing die geen conserveermiddel bevat. De oplossing van elke afzonderlijke verpakking voor éénmalig gebruik moet meteen na opening van de verpakking voor éénmalig gebruik gebruikt worden voor toediening in het/de aangedane oog/ogen. Omdat steriliteit niet kan worden gegarandeerd nadat elke afzonderlijke verpakking voor éénmalig gebruik geopend is, moet de eventueel overgebleven inhoud na toediening onmiddellijk weggegooid worden.

De patiënt moet erop gewezen worden dat de handen gewassen moeten worden voor gebruik en dat de verpakking voor éénmalig gebruik niet in contact met het oog of de omliggende structuren mag komen omdat dit het oog kan beschadigen (zie 'Instructies voor gebruik').

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

De patiënt moet geïnformeerd worden over het juiste gebruik van de verpakking voor éénmalig gebruik.

## Wijze van toediening

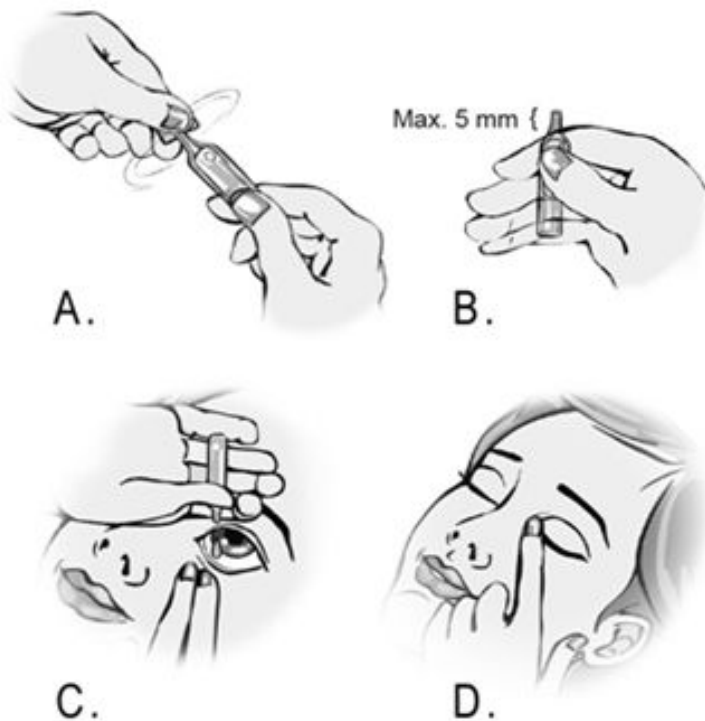
Bij gebruik van nasolacrimale occlusie of het sluiten van de oogleden gedurende 2 minuten wordt de systemische absorptie verminderd. Dit kan leiden tot een afname van systemische bijwerkingen en een toename van lokale activiteit.

## Instructies voor gebruik

**Zorg ervoor dat de verpakking voor éénmalig gebruik niet in contact komt met het oog of het omliggende gebied.** Dit kan uw oog beschadigen. Het kan ook met bacteriën besmet worden die een ooginfectie kunnen veroorzaken waardoor ernstige beschadiging aan het oog kan optreden, zelfs verlies van het gezichtsvermogen. Om besmetting van de oogdruppeloplossing te voorkomen, dient een nieuwe verpakking voor éénmalig gebruik direct voor het gebruik te worden geopend; er is voor beide ogen voldoende oplossing in elke verpakking als uw arts u heeft verteld om de druppels in beide ogen te gebruiken.

Open de folieverpakking die de verpakkingen voor éénmalig gebruik bevat. Schrijf de datum van eerste opening op de folieverpakking.

## ***Telkens als u COSOPT Unit Dose gebruikt***



1. Was uw handen.
2. Neem de strip met de verpakkingen voor eenmalig gebruik uit het sachet.
3. Trek een verpakking voor éénmalig gebruik van de strip af.
4. Steek de overblijvende strip terug in het sachet en vouw de rand om het sachet te sluiten.
5. Als de oplossing niet in de tip van de verpakking zit, tik een aantal keer met uw vinger tegen de ongeopende verpakking met het toedieningseinde naar beneden om de oplossing naar de tip te krijgen.

6. Draai het dopje af om de verpakking te openen. (Figuur A).
7. Houd de verpakking voor eenmalig gebruik tussen uw duim en wijsvinger. Zorg ervoor dat de tip van de verpakking niet meer dan 5 mm boven het uiteinde van uw wijsvinger uitsteekt. (Figuur B).
8. Buig uw hoofd naar achter of ga neerliggen. Plaats uw hand op uw voorhoofd. Uw wijsvinger moet ter hoogte van uw wenkbrauw komen of op de brug van de neus rusten. Kijk naar boven. Trek met de andere hand het onderste ooglid naar beneden. **Zorg ervoor dat de verpakking voor éénmalig gebruik op geen enkele manier in contact komt met het oog of het omliggende gebied.** Druk zachtjes op de verpakking zodat er één druppel in de ruimte tussen het ooglid en het oog valt. (Figuur C). Knipper niet met uw ogen als u de druppel in uw oog laat vallen. Elke verpakking voor éénmalig gebruik bevat voldoende oplossing voor beide ogen.
9. Sluit uw oog en druk gedurende ongeveer twee minuten met uw vinger op de binnenhoek van het oog. Dit helpt om de verspreiding van het geneesmiddel in de rest van het lichaam tegen te houden. (Figuur D).
10. Veeg eventuele overtollige oplossing van de huid rond de ogen weg.

**Als uw arts u heeft verteld om de druppels in beide ogen te gebruiken**, herhaal dan de eerder genoemde stappen voor uw andere oog.

Na gebruik de verpakking voor éénmalig gebruik weggooien, met de eventueel resterende inhoud om besmetting van de conserveermiddelvrije oplossing te voorkomen.

Bewaar de overgebleven verpakkingen voor éénmalig gebruik in de folieverpakking; de overgebleven verpakkingen voor éénmalig gebruik moeten binnen 15 dagen na het openen van de folieverpakking gebruikt worden. Als er 15 dagen na opening van de folieverpakking nog verpakkingen voor éénmalig gebruik over zijn, moeten deze veilig worden weggegooid en moet een nieuwe folieverpakking worden geopend. Het is belangrijk de oogdruppels te blijven gebruiken zoals uw arts heeft voorgeschreven.

Als u er niet zeker van bent hoe u uw geneesmiddel moet toedienen, vraag het dan aan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### *Pediatrische patiënten*

De werkzaamheid bij kinderen is niet vastgesteld.

De veiligheid bij kinderen jonger dan 2 jaar is niet vastgesteld.

De huidige beschikbare gegevens betreffende de veiligheid bij kinderen van  $\geq 2$  jaar en  $< 6$  jaar worden beschreven in rubriek 5.1).

### **4.3 Contra-indicaties**

COSOPT Unit Dose is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- reactieve luchtwegaandoeningen met inbegrip van astma bronchiale of een voorgeschiedenis van astma bronchiale, of ernstige chronisch obstructieve luchtwegaandoeningen
- sinusbradycardie, sick-sinussyndroom, sinoatriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok zonder pacemaker, manifest hartfalen, cardiogene 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 lokaal toegediende oogheelkundige middelen, wordt timolol systemisch geabsorbeerd. Door de bèta-adrenerge component timolol kunnen gelijksoortige cardiovasculaire, pulmonale en overige bijwerkingen optreden als bij systemische bèta-adrenerge blokkers. Na toediening lokaal 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 stoffen 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 de ziekte van Raynaud of het syndroom van Raynaud).

#### *Ademhalingsstelselaandoeningen*

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

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van COSOPT Unit Dose bij patiënten met lichte/matige chronische/chronische 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 middel bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt.

### 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 lokale toediening dezelfde soorten bijwerkingen worden waargenomen als bij systemische toediening van sulfonamiden, waaronder ernstige reacties zoals syndroom van Stevens-Johnson 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 COSOPT Unit Dose 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 die gebruikt wordt 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 lokale bèta-adrenerge blokkers wordt niet aanbevolen (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 aan 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 effecten 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 COSOPT (formulering met conserveermiddel) geen zuur-baseverstoringen zijn waargenomen, is urolithiasis af en toe gemeld. Omdat COSOPT Unit Dose 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

De behandeling van patiënten met acute nauwehoekglaucoom vereist behalve oogdrukverlagende middelen ook nog therapeutische interventies. Dit geneesmiddel is niet bestudeerd bij patiënten met acute 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 Unit Dose aan deze groepen patiënten wordt voorgeschreven, moeten de nodige voorzorgen worden getroffen.

Het loslaten van de choroidea 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.

#### Gebruik van contactlenzen

Dit geneesmiddel is niet onderzocht bij patiënten die contactlenzen dragen.

#### Pediatrische patiënten

Zie rubriek 5.1.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen specifiek geneesmiddelenonderzoek uitgevoerd naar interacties met COSOPT Unit Dose.

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

Mogelijk is er een additief effect met hypotensie en/of uitgesproken bradycardie tot gevolg, wanneer oogheelkundige bètablokkers gelijktijdig worden toegediend met orale calcium antagonist, geneesmiddelen die catecholaminedepletie veroorzaken, bèta-blokkers, antiaritmica (waaronder amiodaron), digitalisglycosiden, parasymphaticomimetica, guanethidine, narcotica en imonoamineoxidase (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 (met conserveermiddel) alleen weinig of geen effect op de pupilgrootte heeft, is er in enkele gevallen melding gemaakt van mydriasis als gevolg van gelijktijdig gebruik van oogheelkundige bètablokkers en adrenaline (epinefrine).

Bètablokkers kunnen het hypoglykemisch effect van antidiabetica versterken.

Orale bèta-adrenerge blokkers kunnen de reboundhypertensie die na stopzetten van clonidine kan optreden, verergeren.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

COSOPT Unit Dose mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

#### Dorzolamide

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

#### Timolol

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van timolol bij zwangere vrouwen. Timolol mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, 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 zijn bij neonaten tekenen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, ademnood en hypoglykemie) waargenomen 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 voldoende 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 Unit Dose 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 een klinisch onderzoek met COSOPT Unit Dose komen de waargenomen bijwerkingen overeen met bijwerkingen die eerder met COSOPT (formulering met conserveermiddel), dorzolamidehydrochloride en/of timololmaleaat waren gemeld.

In klinisch onderzoek zijn 1.035 patiënten met COSOPT (formulering met conserveermiddel) behandeld. Bij ongeveer 2,4% van alle patiënten werd de behandeling met COSOPT (formulering met conserveermiddel) 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.

Het veiligheidsprofiel van COSOPT Unit Dose bleek in een dubbelblind vergelijkend onderzoek met herhaalde doses overeen te komen met dat van COSOPT (formulering met conserveermiddel).

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

De volgende bijwerkingen zijn met COSOPT Unit Dose of met een van de bestanddelen in klinisch onderzoek of spontaan postmarketing gemeld:

[Zeer vaak: ( $\geq 1/10$ ), vaak: ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms: ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ) zelden: ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ , niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)]

| <b>Systeem/<br/>orgaanklasse<br/>(MedDRA)</b> | <b>Formulering</b>  | <b>Zeer<br/>vaak</b> | <b>Vaak</b> | <b>Soms</b> | <b>Zelden</b>  | <b>Niet<br/>bekend**</b> |
|---|---------------------|----------------------|-------------|-------------|--|--------------------------|
| <b>Immuun-<br/>systeem-<br/>aandoeningen</b>  | COSOPT Unit<br>Dose |                      |             |             | tekenen en<br>symptomen<br>van<br>systemische<br>allergische |                          |

|   |   |                    |  |                         |   |              |
|---|---|--------------------|--|-------------------------|---|--------------|
|   |   |                    |  |                         | reacties, waaronder angio-oedeem, urticaria, pruritus, rash, anafylaxie   |              |
|   | Timolol-maleaat oogdruppels, oplossing          |                    |  |                         | tekenen en symptomen van allergische reacties waaronder, angio-oedeem, urticaria, lokale en gegeneraliseerde rash, anafylaxie           | pruritus     |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b> | Timolol-maleaat oogdruppels, oplossing          |                    |  |                         |   | hypoglykemie |
| <b>Psychische stoornissen</b>                 | Timolol-maleaat oogdruppels, oplossing          |                    |  | depressie*              | insomnia*, nachtmerries*, geheugenverlies   | hallucinatie |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen</b>               | Dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing |                    | hoofdpijn*   |                         | duizeligheid*, paresthesie*   |              |
|   | Timolol-maleaat oogdruppels, oplossing          |                    | hoofdpijn*   | duizeligheid*, syncope* | paresthesie*, toename in tekenen en symptomen van myasthenia gravis, verminderd libido*, cerebrovasculair accident*, cerebrale ischemie |              |
| <b>Oogaandoeningen</b>                        | COSOPT Unit Dose                                | branden en prikken | conjunctivale injectie, wazig zien, erosie van de cornea, jeuk aan het oog, tranen |                         |   |              |



|   |  |  |   |  |  |   |
|---|--|--|---|--|--|---|
|   | Dorzolamide-hydrochloride oogdruppels, oplossing |  | ooglid-ontsteking*, ooglid-irritatie*   | irido-cyclitis*  | irritatie, waaronder roodheid*, pijn*, korstjes op oogleden*, voorbijgaande myopie (die bij stopzetting van de behandeling verdween), cornea-oedeem*, oculaire hypotonie*, loslaten van de choroidea (na een glaucoom-operatie)* | het gevoel iets in het oog te hebben              |
|   | Timolol-maleaat oogdruppels, oplossing           |  | tekenen en symptomen van oogirritatie, waaronder blefaritis*, keratitis*, verminderde gevoeligheid van de cornea en droge ogen* | visuele stoornissen, waaronder veranderde refractie (in sommige gevallen door stopzetting van behandeling met een mioticum)* | ptosis, diplopie, loslaten van de choroidea na een glaucoom-operatie* (zie Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik 4.4)  | jeuk, tranen, roodheid, wazig zien, cornea-erosie |
| <b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b> | Timolol-maleaat oogdruppels, oplossing           |  |   |  | tinnitus*  |   |
| <b>Hartaandoeningen</b>                     | Timolol-maleaat oogdruppels, oplossing           |  |   | bradycardie*   | pijn op de borst*, hartkloppingen*, oedeem*, aritmie*, congestief hartfalen*, hartstilstand*, hartblok   | atrio-ventriculair blok, hartfalen                |
|   | Dorzolamide-hydrochloride oogdruppels,           |  |   |  |  | hartkloppingen,                                   |

|   |  |           |           |                     |   |                                    |
|---|--|-----------|-----------|---------------------|---|------------------------------------|
|   | oplossing  |           |           |                     |   | tachycardie                        |
| <b>Bloedvat-aandoeningen</b>                                      | Timolol-maleaat oogdruppels, oplossing           |           |           |                     | hypotensie*, claudicatio, fenomeen van Raynaud*, koude handen en voeten*  |                                    |
|   | Dorzolamide-hydrochloride oogdruppels, oplossing |           |           |                     |   | hypertensie                        |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b> | COSOPT Unit Dose                                 |           | sinusitis |                     | kortademigheid, respiratoir falen, rhinitis, zelden bronchospasme   |                                    |
|   | Dorzolamide-hydrochloride oogdruppels, oplossing |           |           |                     | epistaxis*  | dyspneu                            |
|   | Timolol-maleaat oogdruppels, oplossing           |           |           | dyspneu*            | bronchospasme (met name bij patiënten met een pre-existente bronchospastische ziekte)*, respiratoir falen, hoest* |                                    |
| <b>Maag-darmstelsel-aandoeningen</b>                              | COSOPT Unit Dose                                 | dysgeusie |           |                     |   |                                    |
|   | Dorzolamide-hydrochloride oogdruppels, oplossing |           | nausea*   |                     | keelirritatie, droge mond*  |                                    |
|   | Timolol-maleaat oogdruppels, oplossing           |           |           | nausea*, dyspepsie* | diarree, droge mond*  | dysgeusie, abdominale pijn, braken |
| <b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>                            | COSOPT Unit Dose                                 |           |           |                     | contact-dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse                                   |                                    |
|   | Dorzolamide-                                     |           |           |                     | rash*   |                                    |

|  |  |  |                        |                        |   |                     |
|--|--|--|------------------------|------------------------|---|---------------------|
|  | hydrochloride oogdruppels, oplossing             |  |                        |                        |   |                     |
|  | Timolol-maleaat oogdruppels, oplossing           |  |                        |                        | alopecia*, psoriasiforme rash of exacerbatie van psoriasis* | huiduitslag         |
| <b>Skelet-spiersysteem- en bindweefsel-aandoeningen</b>      | Timolol-maleaat oogdruppels, oplossing           |  |                        |                        | systemische lupus erythematosus                             | myalgie             |
| <b>Nier- en urineweg-aandoeningen</b>                        | COSOPT Unit Dose                                 |  |                        | urolithiasis           |   |                     |
| <b>Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen</b>          | Timolol-maleaat oogdruppels, oplossing           |  |                        |                        | ziekte van Peyronie*, verminderd libido                     | seksuele disfunctie |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> | Dorzolamide-hydrochloride oogdruppels, oplossing |  | asthenie/vermoeidheid* |                        |   |                     |
|  | Timolol-maleaat oogdruppels, oplossing           |  |                        | asthenie/vermoeidheid* |   |                     |

\* Deze bijwerkingen zijn ook gemeld tijdens postmarketing gebruik met COSOPT (formulering met conserveermiddel).

\*\* Additionele bijwerkingen zijn gezien met oogheelkundige bètablokkers en kunnen mogelijk ook optreden met COSOPT Unit Dose.

#### 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](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

#### **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gegevens beschikbaar over overdosering bij mensen door onbedoelde of opzettelijke inname van COSOPT (formulering met conserveermiddel) of COSOPT Unit Dose.

#### 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 overdoseringen van dorzolamide te verwachten zijn, zijn gestoorde elektrolytenbalans, ontwikkeling van acidose en mogelijk effecten aan het centraal 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 zijn er meldingen geweest van nausea, duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, abnormaal dromen en dysfagie.

### Behandeling

De behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. De elektrolytenspiegel 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 Unit Dose bestaat uit twee componenten: dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat. Elk van deze twee componenten verlaagt een verhoogde intraoculaire druk door de afscheiding van kamerwater te verminderen, maar doet 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 duidelijk 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 middelen leidt tot een additionele verlaging van de intraoculaire druk (IOD) in vergelijking met toediening van de componenten afzonderlijk.

Na lokale toediening verlaagt COSOPT Unit Dose 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 veelvoorkomende 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 (formulering met conserveermiddel) 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 die met monotherapie met timolol onvoldoende onder controle waren. De meeste patiënten werden vóór opname in de studie alleen met een lokale bètablokker behandeld. In een analyse van de gecombineerde studies was het IOD-verlagend effect van COSOPT (formulering met conserveermiddel) tweemaal daags sterker dan dat van monotherapie met 2% dorzolamide driemaal daags of 0,5% timolol tweemaal daags. Het IOD-verlagend effect van COSOPT (formulering met conserveermiddel) tweemaal daags was gelijk aan dat van gelijktijdige therapie met dorzolamide tweemaal daags en timolol tweemaal daags. Het IOD-verlagend effect van COSOPT (formulering met conserveermiddel) tweemaal daags is op verschillende meetpunten gedurende de dag aangetoond en dit effect hield bij langdurige toediening aan.

In een met actief geneesmiddel gecontroleerd, parallel, dubbelblind onderzoek bij 261 patiënten met verhoogde intraoculaire druk  $\geq 22$  mmHg in één of beide ogen, had COSOPT Unit Dose een IOD-verlagend effect dat equivalent was aan dat van COSOPT (formulering met conserveermiddel). Het veiligheidsprofiel van COSOPT Unit Dose was vergelijkbaar met COSOPT (met conserveermiddel).

#### Pediatrische patiënten

Een 3 maanden durend gecontroleerd onderzoek had als primaire doelstelling de veiligheid te documenteren van 2% dorzolamidehydrochloride oogdruppels bij kinderen jonger dan 6 jaar. In een open-label fase in dit onderzoek kregen 30 patiënten van 2 en 6 jaar bij wie de IOD met dorzolamide of timolol in monotherapie niet voldoende onder controle was COSOPT (formulering met conserveermiddel). Werkzaamheid bij deze patiënten is niet vastgesteld. In deze kleine groep patiënten werd tweemaal daagse toediening van COSOPT (formulering met conserveermiddel) over het algemeen goed verdragen; 19 patiënten maakten het onderzoek af en 11 patiënten stopten wegens een operatieve ingreep, verandering in medicatie, of 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 blootstelling 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 concentraties actieve stof en metabolieten 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 actieve stof in het plasma uiterst laag blijven. De actieve moederstof vormt een enkele N-desethyl-metabooliet die CA-II minder krachtig remt dan de actieve moederstof maar ook een minder actief iso-enzym (CA-I) remt. De metabooliet 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 metabooliet wordt ook in de urine uitgescheiden. Na stopzetting van de toediening is de uitscheiding van dorzolamide uit de RB non-lineair, wat in eerste instantie tot een snelle verlaging van de concentratie actieve stof 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 actieve stof of metabooliet 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 metaboolietconcentratie 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 actieve stof in het plasma bij zes deelnemers werd de systemische blootstelling van timolol na tweemaal daagse 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

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen teratogene effecten uit.

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 Unit Dose geen risico's van belang voor de veiligheid bij mensen verwacht.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Hydroxyethylcellulose  
Mannitol (E421)  
Natriumcitraat (E331)  
Natriumhydroxide (E524) voor pH-aanpassing  
Water voor injecties.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden.

Gebruik COSOPT Unit Dose niet langer dan 15 dagen na eerste opening van het sachet. Gooi daarna alle niet-gebruikte verpakkingen voor éénmalig gebruik weg.

Gooi de geopende verpakking voor éénmalig gebruik onmiddellijk weg na eerste gebruik.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.  
Bewaren in het oorspronkelijke foliezakje, ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

COSOPT Unit Dose is beschikbaar in LDPE-verpakking voor éénmalig gebruik (0,2 ml) in foliezakje met 15 of 10 verpakkingen voor éénmalig gebruik.

Verpakkingsgrootten:

30 x 0,2 ml (2 sachets met 15 verpakkingen voor éénmalig gebruik of 3 sachets met 10 verpakkingen voor éénmalig gebruik)

60 x 0,2 ml (4 sachets met 15 verpakkingen voor éénmalig gebruik of 6 sachets met 10 verpakkingen voor éénmalig gebruik)

120 x 0,2 ml (8 sachets met 15 verpakkingen voor éénmalig gebruik of 12 sachets met 10 verpakkingen voor éénmalig gebruik).

N.B.: Er zijn verpakkingen voor éénmalig gebruik met verschillende afmetingen beschikbaar.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen speciale vereisten.

Gooi de geopende verpakking voor eenmalig gebruik met eventueel resterende inhoud direct na gebruik weg.

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

Santen Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Finland

#### **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

*België:* BE291663

*Luxemburg:* 2007060029

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26/02/2007

Datum van laatste verlenging: 04/05/2016

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van herziening: 04/2023

Datum van goedkeuring: 04/2024