

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COSOPT Sine Conservans 20 mg/ml + 5 mg/ml collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque millilitre contient 22,26 mg de chlorhydrate de dorzolamide correspondant à 20 mg de dorzolamide et 6,83 mg de maléate de timolol correspondant à 5 mg de timolol.

Une goutte (environ 0,03 ml) contient en moyenne 0,6 mg de dorzolamide et 0,15 mg de timolol. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution claire, incolore ou presque, légèrement visqueuse pratiquement exempt de particules visibles, avec un pH entre 5,5 et 5,8 et une osmolalité de 242-323 mOsmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Indiqué dans le traitement de la pression intra-oculaire élevée (PIO) chez les patients présentant un glaucome à angle ouvert, ou un glaucome pseudo-exfoliatif, lorsqu'une monothérapie par bêtabloquant administrée par voie oculaire est insuffisante.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose est d'une goutte de COSOPT Sine Conservans dans le cul de sac conjonctival de l'œil (des yeux) atteint(s), deux fois par jour.

En cas d'utilisation concomitante avec un autre collyre, COSOPT Sine Conservans et l'autre collyre doivent être administrés à 10 minutes d'intervalle au moins.

Ce médicament est une solution stérile qui ne contient pas de conservateur.

Les patients doivent être avertis de se laver les mains avant utilisation et d'éviter de mettre en contact le récipient avec l'œil ou les parties avoisinantes, cela pourrait provoquer une blessure à votre œil (voir mode d'emploi).

Les patients doivent aussi être informés que les solutions ophtalmiques, incorrectement manipulées, peuvent être contaminées par des bactéries communes, connues pour entraîner des infections oculaires. L'usage de solutions contaminées peut provoquer des lésions graves de l'œil et par la suite une perte de vision.

Population pédiatrique

L'efficacité n'a pas été établie chez l'enfant.

La tolérance chez l'enfant de moins de 2 ans n'a pas été établie.

Les données actuellement disponibles sur la tolérance chez l'enfant de ≥ 2 ans et de < 6 ans sont décrites dans la rubrique 5.1).

Mode d'administration

Le passage systémique est réduit par une occlusion nasolacrymale ou la fermeture des paupières pendant 2 minutes. Cette technique peut permettre une diminution des effets indésirables systémiques et une augmentation de l'efficacité locale.

Les patients doivent être informés de l'utilisation correcte du récipient multidose. Se référer à la rubrique 6.6 pour le mode d'emploi spécifiques.

4.3 Contre-indications

COSOPT Sine Conservans est contre-indiqué chez les patients ayant :

- une maladie réactive des voies aériennes incluant un asthme ou un antécédent d'asthme, ou une broncho-pneumopathie chronique obstructive sévère,
- une bradycardie sinusale, une maladie sinusale, un bloc sino-auriculaire, un bloc auriculo-ventriculaire de second ou troisième degré non contrôlé par un pacemaker, une insuffisance cardiaque patente, un choc cardiogénique,
- une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) ou une acidose hyperchlorémique,
- une hypersensibilité à l'un ou aux deux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les contre-indications ci-dessus proviennent de celles de chacun des constituants et ne sont pas uniquement spécifiques de l'association.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions cardio-vasculaires/respiratoires

Comme d'autres médicaments à usage ophtalmique administrés par voie locale, le timolol passe dans la circulation générale. A cause du composé bêta-adrénergique, le timolol, les mêmes types d'effets cardiovasculaires, pulmonaires et autres effets secondaires que ceux observés avec les bêtabloquants pris par voie générale peuvent survenir. L'incidence des effets indésirables systémiques après instillation ophtalmique est inférieure à celle survenant après l'administration par voie générale. Pour la réduction de l'absorption systémique : voir rubrique 4.2.

Affections cardiaques

Les patients ayant des maladies cardiovasculaires (par exemple, coronaropathie, angor de Prinzmetal et insuffisance cardiaque) et sous traitement hypotenseur par bêtabloquant doivent être évalués de manière critique et un traitement utilisant d'autres substances actives doit être envisagé. Chez les patients ayant des maladies cardiovasculaires, les signes de détérioration de leur maladie ou la survenue d'effets secondaires doivent être surveillés.

Du fait de leur effet négatif sur le temps de conduction, les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients ayant un bloc cardiaque du premier degré.

Affections vasculaires

Les patients ayant des troubles/désordres circulatoires sévères périphériques (par exemple formes sévères de la maladie ou du syndrome de Raynaud) doivent être traités avec prudence.

Affections respiratoires

Des réactions respiratoires, y compris le décès par bronchospasme chez des patients asthmatiques ont été rapportées après administration de bêtabloquants ophtalmiques.

COSOPT Sine Conservans doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) légère à modérée, et seulement si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel,

Insuffisance hépatique

Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique et doit donc être utilisé avec précaution chez de tels patients.

Immunologie et hypersensibilité

Comme pour tous les autres médicaments à usage ophtalmique administrés par voie locale, dorzolamide peut passer dans la circulation générale. Le dorzolamide contient un groupement sulfonamide qui existe également chez les sulfonamides. Par conséquent, les mêmes types d'effets secondaires que ceux observés avec les sulfonamides par voie générale peuvent survenir par voie locale, incluant des réactions sévères telles que syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. En cas de réactions graves ou d'hypersensibilité, ce médicament doit être arrêté.

Des effets secondaires oculaires, identiques à ceux observés avec un collyre à base de chlorhydrate de dorzolamide ont été observés avec ce médicament. Si de telles réactions surviennent, l'arrêt de COSOPT Sine Conservans doit être envisagé.

Les patients prenant des bêtabloquants et ayant des antécédents d'atopie ou des antécédents de réactions anaphylactiques sévères à divers allergènes peuvent avoir des réactions plus intenses lors d'une provocation allergénique par contacts répétés avec ces allergènes et peuvent ne pas répondre aux doses habituelles d'adrénaline utilisées pour traiter de telles réactions anaphylactiques.

Traitement concomitant

L'effet sur la pression intra-oculaire ou les effets connus des bêtabloquants systémiques peuvent être potentialisés lorsque le timolol est administré à des patients déjà traités par un bêtabloquant systémique. La réponse de ces patients devra être étroitement surveillée. L'utilisation de deux agents bêtabloquants administrés par voie locale n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

L'utilisation du dorzolamide et des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique oraux n'est pas recommandée.

Arrêt du traitement

Comme avec les bêtabloquants utilisés par voie générale, s'il est nécessaire d'arrêter le timolol par voie ophtalmique chez des patients ayant une maladie coronarienne, le traitement sera interrompu progressivement.

Autres effets des bêtabloquants

Hypoglycémie/diabète

Les bêtabloquants doivent être administrés avec prudence chez les patients sujets à une hypoglycémie spontanée ou chez des patients atteints d'un diabète instable, car les bêtabloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aigüe.

Les bêtabloquants peuvent également masquer les signes d'hyperthyroïdie. Un arrêt brutal du traitement par bêtabloquants peut précipiter une aggravation des symptômes.

Affections de la cornée

Les bêtabloquants ophtalmiques peuvent induire une sécheresse oculaire. Les patients ayant des affections de la cornée doivent être traités avec prudence.

Anesthésie chirurgicale

Les préparations ophtalmiques contenant des bêtabloquants peuvent bloquer les effets généraux des bêta-agonistes, par exemple l'adrénaline. Les anesthésistes doivent être informés lorsque le patient est traité par le timolol.

Le traitement par bêtabloquants peut aggraver les symptômes d'une myasthénie.

Autres effets de l'inhibition de l'anhydrase carbonique

Le traitement par inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie générale a été associé à des lithiases urinaires résultant de troubles acidobasiques, particulièrement chez des patients ayant un antécédent de calculs rénaux. Même si l'on n'a pas observé de troubles acidobasiques avec COSOPT Sine Conservans (formulation avec conservateur), des lithiases urinaires ont été rarement rapportées. COSOPT Sine Conservans (formulation sans conservateur) contient un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui est absorbé par voie générale, les patients ayant un antécédent de calculs rénaux peuvent donc présenter un risque accru de lithiases urinaires lors de l'utilisation de ce médicament.

Autres

La prise en charge des patients ayant un glaucome aigu par fermeture de l'angle nécessite en plus des agents hypotenseurs par voie ophtalmique d'autres mesures thérapeutiques. Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients porteurs d'un glaucome aigu par fermeture de l'angle.

Un œdème cornéen et une décompensation irréversible de la cornée ont été décrits chez des patients présentant une altération chronique préexistante de la fonction cornéenne et/ou ayant des antécédents de chirurgie intra-oculaire lorsqu'ils sont traités par le dorzolamide. Il y a un risque accru de développer un œdème cornéen. La prescription de COSOPT Sine Conservans chez ce type de patient doit s'effectuer avec précaution.

Un décollement de la choroïde a été rapporté au cours de l'administration de traitements diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse (par exemple timolol, acétazolamide) après chirurgie filtrante.

Comme avec d'autres antiglaucomateux, on a observé chez certains patients une diminution de la réponse au maléate de timolol en collyre lors de traitements prolongés. Cependant, dans des études cliniques au cours desquelles 164 patients ont été suivis pendant au moins trois ans, aucune différence significative de la pression intra-oculaire moyenne n'a été observée après stabilisation initiale.

Les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité de contact à l'argent ne doivent pas utiliser ce médicament car les gouttes distribuées peuvent contenir des traces d'argent provenant du récipient.

Utilisation de lentilles de contact

Ce médicament (formulation sans conservateur) n'a pas été étudié chez les patients porteurs de lentilles de contact.

Population pédiatrique

Voir rubrique 5.1.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été faite avec COSOPT Sine Conservans.

Dans une étude clinique, ce médicament en récipient unidose a été utilisé de façon concomitante sans interaction indésirable patente avec les médicaments suivants : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs calciques, diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens dont l'aspirine, et des hormones (par exemple estrogènes, insuline, thyroxine).

Il y a un risque d'effets additifs de survenue d'hypotension et/ou de bradycardie marquée lorsqu'un collyre bêtabloquant est administré de façon concomitante avec des inhibiteurs calciques par voie orale, des médicaments entraînant une diminution des catécholamines, des bêtabloquants, des

antiarythmiques (y compris l'amiodarone), des digitaliques, des parasymphomimétiques, de la guanéthidine, des narcotiques et des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO).

Une potentialisation des effets systémiques bêtabloquants (par exemple diminution de la fréquence cardiaque, dépression) a été rapportée lors de traitements associant les inhibiteurs du CYP2D6 (par exemple la quinidine, la fluoxétine, la paroxétine) et le timolol.

Bien que COSOPT (formule avec conservateur) seul ait peu ou pas d'effet sur le diamètre pupillaire, on a rapporté occasionnellement des cas de mydriase résultant de l'utilisation concomitante de collyre bêtabloquant et d'adrénaline (épinéphrine).

Les bêtabloquants peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques.

Les bêtabloquants par voie orale peuvent exacerber le rebond hypertensif qui peut suivre l'arrêt de la clonidine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

COSOPT Sine Conservans ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Dorzolamide

Il n'y a pas de donnée clinique disponible sur l'utilisation chez la femme enceinte. Le dorzolamide a entraîné des effets tératogènes chez le lapin à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3).

Timolol

Il n'y a pas de données suffisantes d'utilisation du timolol chez la femme enceinte. Le timolol ne doit pas être administré lors de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Pour la réduction de l'absorption systémique, voir rubrique 4.2.

Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérine lorsque les bêtabloquants sont administrés par voie orale. De plus, des signes et symptômes d'un effet bêtabloquant (ex. bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez des nouveau-nés, après administration de bêtabloquants jusqu'à l'accouchement. Si ce médicament est administré jusqu'à l'accouchement, le nouveau-né doit être surveillé attentivement durant les premiers jours de la vie.

Allaitement

Il n'y a pas de données concernant l'excrétion de dorzolamide dans le lait maternel. Chez des rates en période de lactation recevant du dorzolamide, on a observé une diminution du poids chez les descendants.

Les bêtabloquants sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, aux doses thérapeutiques du timolol en collyre, il est peu probable qu'une quantité suffisante soit présente dans le lait pour produire les symptômes cliniques des bêtabloquants chez le nourrisson. Pour la réduction de l'absorption systémique, voir rubrique 4.2. Si le traitement avec COSOPT Sine Conservans est nécessaire, alors l'allaitement n'est pas recommandé.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée. Des effets indésirables possibles tels que vision trouble, peuvent altérer l'aptitude de certains patients à conduire et/ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Dans une étude clinique, avec COSOPT Unit Dose collyre en solution en récipient unidose (formulation sans conservateur) les effets indésirables rapportés ont été cohérents avec ceux

précédemment rapportés avec COSOPT (formulation avec conservateur), le chlorhydrate de dorzolamide et/ou le maléate de timolol.

Au cours des études cliniques, 1 035 patients ont été traités par COSOPT (formulation avec conservateur). Approximativement 2,4 % d'entre eux ont arrêté le traitement par COSOPT (formulation avec conservateur) en raison d'événements indésirables oculaires ; approximativement 1,2 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables locaux évocateurs d'allergie ou d'hypersensibilité (tels que inflammation de la paupière et conjonctivite).

COSOPT Unit Dose (formulation sans conservateur) a montré un profil de sécurité d'emploi similaire à celui de COSOPT (formulation avec conservateur) dans une étude clinique comparative, en double-insu, à doses multiples.

Comme d'autres médicaments à usage ophtalmique administrés par voie locale, le timolol passe dans la circulation générale. Cela peut induire les mêmes types d'effets indésirables que ceux survenant après administration par voie générale de bêtabloquants. L'incidence des effets indésirables systémiques après une instillation ophtalmique est plus faible qu'après une administration par voie systémique.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec COSOPT Unit Dose ou l'un de ses composants soit au cours des études cliniques soit depuis la mise sur le marché :

[Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10\ 000$ $< 1/1\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).]

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Formule	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminé**
Affections du système immunitaire	COSOPT Unit Dose				signes et symptômes de réactions allergiques, incluant angio-œdème, urticaire, prurit, rash, anaphylaxie	
	Maléate de timolol, collyre en solution				signes et symptômes de réactions allergiques, incluant angio-œdème, urticaire, rash local et général, anaphylaxie	prurit
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Maléate de timolol, collyre en solution					hypoglycémie
Affections psychiatriques	Maléate de timolol, collyre en solution			dépression*	insomnies*, cauchemars*, pertes de mémoire	hallucination

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Formule	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminé**
Affections du système nerveux	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution		céphalées*		étourdissements*, paresthésies*	
	Maléate de timolol, collyre en solution		céphalées*	étourdissements*, syncope*	paresthésies*, aggravation des signes et symptômes de myasthénie, diminution de la libido*, accident vasculaire cérébral*, ischémie cérébrale	
Affections oculaires	COSOPT Unit Dose	brûlures et picotements	hyperhémie conjonctivale, vision trouble, érosion de la cornée, démangeaisons oculaires, larmoiement			
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution		inflammation palpébrale*, irritation palpébrale*	iridocyclite*	irritations incluant rougeur*, douleur*, lésions croûteuses palpébrales*, myopie transitoire (qui a disparu à l'arrêt du traitement), œdème cornéen*, hypotonie oculaire*, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante)*	sensation de corps étranger dans l'oeil, photophobie
	Maléate de timolol, collyre en solution		signes et symptômes d'irritation oculaire comprenant blépharites*, kératites*, hypoesthésie cornéenne et sécheresse oculaire*,	troubles visuels comprenant des modifications de la réfraction (dus parfois à l'arrêt du traitement par les myotiques)*	ptosis, diplopie, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante)* (voir rubrique 4.4 mises en garde spéciales et précautions d'emploi)	démangeaisons, larmoiement, rougeur, vision trouble, érosion de la cornée

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Formule	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminé**
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Maléate de timolol, collyre en solution				acouphènes*	
Affections cardiaques	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution					Palpitations, tachycardie
	Maléate de timolol, collyre en solution			bradycardie	douleur thoracique*, palpitations*, œdème*, arythmie*, insuffisance cardiaque congestive*, arrêt cardiaque*, bloc cardiaque	bloc auriculo-ventriculaire, insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution					hypertension
	Maléate de timolol, collyre en solution				hypotension*, claudication, phénomène de Raynaud*, froideur des extrémités*	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	COSOPT Unit Dose		sinusite		essoufflement, insuffisance respiratoire, rhinite, rarement bronchospasme	dyspnée
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution				épistaxis*	
	Maléate de timolol, collyre en solution			dyspnée*	bronchospasme (surtout chez les patients ayant une maladie bronchospastique pré-existante)*, insuffisance respiratoire, toux*	
Affections gastro-intestinales	COSOPT Unit Dose	dysgueusie				

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Formule	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminé**
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution		nausées*		irritation de la gorge, sécheresse buccale*	
	Maléate de timolol, collyre en solution			nausées*, dyspepsie*	diarrhée, sécheresse buccale*,	dysgueusie, douleur abdominale, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	COSOPT Unit Dose				dermite de contact, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique	
	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution				éruption*	
	Maléate de timolol, collyre en solution				alopécie*, éruptions psoriasiformes ou aggravation d'un psoriasis*,	éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Maléate de timolol, collyre en solution				lupus érythémateux disséminé	myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	COSOPT Unit Dose			lithiase urinaire		
Affections des organes de reproduction et du sein	Maléate de timolol, collyre en solution				maladie de La Peyronie*, diminution de la libido	dysfonctionnement sexuel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Chlorhydrate de dorzolamide, collyre en solution		asthénie/fatigue*			
	Maléate de timolol, collyre en solution			asthénie/fatigue*		

* Ces effets indésirables ont également été observés avec COSOPT (formulation avec conservateur) depuis sa mise sur le marché.

** D'autres effets indésirables ont également été observés avec des bêtabloquants ophtalmiques et peuvent potentiellement survenir avec COSOPT Unit Dose.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Pour la Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance. Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES ou Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be

Pour le Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données chez l'homme concernant un surdosage par ingestion accidentelle ou volontaire de COSOPT (formulation avec conservateur) ou COSOPT Unit Dose.

Symptômes

Il y a eu des cas de surdosage accidentel avec le maléate de timolol en collyre se traduisant par des effets systémiques identiques à ceux observés avec les bêtabloquants par voie générale tels que étourdissements, céphalées, essoufflement, bradycardie, bronchospasme, et arrêt cardiaque. Les symptômes les plus fréquents observés avec un surdosage en dorzolamide sont un déséquilibre électrolytique, l'apparition d'une acidose et des effets possibles sur le système nerveux central.

Il n'existe qu'un nombre limité de données disponibles chez l'homme concernant un surdosage par ingestion accidentelle ou volontaire de chlorhydrate de dorzolamide. Les effets suivants ont été rapportés à la suite d'une ingestion orale : somnolence ; en application locale : nausées, étourdissements, céphalées, fatigue, rêves anormaux et dysphagie.

Traitement

Le traitement doit être symptomatique et de soutien. L'ionogramme sanguin (en particulier le potassium) et le pH sanguin doivent être surveillés. Les études ont montré que le timolol n'est pas facilement dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiglaucomateux et myotiques, bêtabloquants, timolol, associations.
Code ATC : S01ED51

Mécanisme d'action

COSOPT Sine Conservans est une association de deux constituants : le chlorhydrate de dorzolamide et le maléate de timolol. Chacun de ces deux constituants diminue la pression intra-oculaire élevée en réduisant la sécrétion d'humeur aqueuse par des mécanismes d'action différents.

Le chlorhydrate de dorzolamide est un puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique humaine de type II. L'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les procès ciliaires de l'œil diminue la sécrétion d'humeur aqueuse, en ralentissant probablement la formation des ions bicarbonates avec une diminution secondaire du transport du sodium et des liquides. Le maléate de timolol est un bêta-bloquant non cardio-sélectif. Le mécanisme d'action précis du maléate de timolol dans la réduction de la pression intra-oculaire n'est pas clairement établi à l'heure actuelle, bien qu'une étude avec la fluorescéine et des études de tonographie indiquent que l'action principale peut être une réduction de la formation de l'humeur aqueuse. Cependant, dans quelques études une augmentation légère de l'écoulement de l'humeur aqueuse a également été observée. L'association de ces deux agents a un effet additif sur la réduction de la pression intra-oculaire (PIO) par rapport à chacun des constituants administrés séparément.

Après administration locale, COSOPT Sine Conservans diminue l'élévation de la pression intra-oculaire, associée ou non à un glaucome. Une pression intra-oculaire élevée est un facteur de risque majeur dans la pathogénie des altérations du nerf optique et de la perte du champ visuel due au glaucome. Ce médicament réduit la pression intra-oculaire sans avoir les effets secondaires des myotiques comme la cécité nocturne, les spasmes d'accommodation et la contraction pupillaire.

Effets pharmacodynamiques

Effets cliniques

Des études cliniques allant jusqu'à 15 mois ont été menées pour comparer l'effet sur la réduction de la PIO de COSOPT (formulation avec conservateur), administré deux fois par jour (le matin et le soir au coucher), par rapport à celui de timolol 0,5 % et de dorzolamide 2,0 % seuls ou en association, chez des patients présentant un glaucome ou une hypertension oculaire et pour lesquels un traitement associé a été considéré dans les essais comme adapté. Des patients non traités et des patients insuffisamment contrôlés par le timolol en monothérapie ont été inclus.

La majorité des patients étaient traités par collyre bêtabloquant en monothérapie avant d'être enrôlés dans l'étude. Dans une analyse groupée des études, l'effet de COSOPT (formulation avec conservateur) administré deux fois par jour sur la réduction de la PIO était supérieur à celui d'une monothérapie par dorzolamide 2 % administré trois fois par jour ou par timolol 0,5 % administré deux fois par jour. L'effet de COSOPT (formulation avec conservateur) administré deux fois par jour sur la réduction de la PIO était similaire à celui d'un traitement concomitant de dorzolamide et de timolol administré deux fois par jour. L'effet de COSOPT (formulation avec conservateur) administré deux fois par jour sur la réduction de la pression intra-oculaire a été démontré à différents moments de la journée et cet effet s'est maintenu pendant l'administration au long cours.

Dans une étude clinique, en double-insu, en groupes parallèles, chez 261 patients ayant une pression intra-oculaire élevée ≥ 22 mmHg dans l'un ou les deux yeux, comparant COSOPT Unit Dose à COSOPT (formulation avec conservateur), COSOPT Unit Dose a eu un effet sur la diminution de la pression intra-oculaire (PIO) équivalent à celui de COSOPT (formulation avec conservateur). Le profil de sécurité de COSOPT Unit Dose a été similaire à celui de COSOPT (formulation avec conservateur).

Population pédiatrique

Une étude contrôlée de 3 mois a été conduite, avec comme objectif principal de documenter la tolérance du chlorhydrate de dorzolamide en solution ophtalmique à 2 % chez l'enfant de moins de 6 ans. Dans cette étude, 30 patients de moins de 6 ans et de 2 ans ou plus, dont la pression intra-oculaire n'était pas contrôlée de façon suffisante par dorzolamide ou timolol en monothérapie ont reçu COSOPT (formulation avec conservateur) dans une phase en ouvert. L'efficacité chez ces patients n'a pas été établie. Dans ce petit groupe de patients, l'administration biquotidienne de COSOPT (formulation avec conservateur) a généralement été bien tolérée, 19 patients ont terminé le traitement et 11 l'ont arrêté pour intervention chirurgicale, modification du traitement médical, ou autres raisons.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chlorhydrate de dorzolamide

Contrairement aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par voie orale, l'administration locale de chlorhydrate de dorzolamide permet une action directe du principe actif sur l'œil à des doses substantiellement plus basses et donc une exposition systémique plus faible. Dans les essais cliniques, la conséquence a été une réduction de la PIO sans perturbation de l'équilibre acidobasique ni les troubles hydroélectrolytiques caractéristiques des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique administrés par voie orale.

Par voie locale, le dorzolamide passe dans la circulation générale. Pour évaluer la possibilité d'une inhibition de l'anhydrase carbonique systémique après administration locale, les concentrations du médicament et de ses métabolites ont été mesurées dans les globules rouges et le plasma, ainsi que l'inhibition de l'anhydrase carbonique dans les globules rouges. Lors d'une administration chronique, le dorzolamide s'accumule dans les globules rouges par suite d'une liaison sélective à l'AC-II alors que

des concentrations extrêmement faibles du principe actif sous forme libre sont maintenues dans le plasma. Le principe actif est transformé en métabolite N-déséthyl qui inhibe l'AC-II de façon moins puissante mais inhibe aussi une isoenzyme moins active (l'AC-I). Ce métabolite s'accumule également dans les globules rouges où il se lie surtout avec l'AC-I. Le dorzolamide se fixe modérément aux protéines plasmatiques (environ 33 %). Le dorzolamide est surtout excrété inchangé dans les urines ; son métabolite est aussi éliminé dans les urines. Après le traitement, le dorzolamide se libère des globules rouges de façon non linéaire, ce qui entraîne une diminution rapide de la concentration initiale du principe actif suivie d'une phase d'élimination plus lente avec une demi-vie d'environ quatre mois.

Lorsque le dorzolamide a été administré par voie orale pour simuler une exposition systémique maximale consécutive à une administration oculaire au long cours, l'état d'équilibre a été atteint en 13 semaines. A l'état d'équilibre, il n'y avait virtuellement pas de principe actif sous forme libre ni de métabolite dans le plasma ; l'inhibition de l'AC dans les globules rouges a été inférieure à celle nécessaire à l'obtention d'un effet pharmacologique sur la fonction rénale ou la respiration. Des résultats identiques de pharmacocinétique ont été observés après administration locale prolongée de chlorhydrate de dorzolamide. Néanmoins, quelques patients âgés présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine estimée à 30-60 ml/min) ont eu des concentrations en métabolite plus élevées dans les globules rouges, mais aucune différence significative sur l'inhibition de l'anhydrase carbonique et aucun effet secondaire systémique cliniquement significatif n'ont été imputés directement à ces données.

Maléate de timolol

Dans une étude sur les concentrations plasmatiques du principe actif chez six patients, l'exposition systémique au timolol a été déterminée après administration locale de maléate de timolol solution ophtalmique à 0,5 % deux fois par jour. Les concentrations plasmatiques moyennes après la prise du matin étaient en moyenne de 0,46 ng/ml et de 0,35 ng/ml après la prise de l'après-midi.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil de tolérance oculaire et générale des constituants pris séparément est bien établi.

Dorzolamide

Chez des lapins ayant reçu des doses maternotoxiques de dorzolamide associées à une acidose métabolique, des malformations des corps vertébraux ont été observées.

Timolol

Des études chez l'animal n'ont pas montré d'effets tératogènes.

De plus, aucun effet secondaire oculaire chez des animaux traités par voie locale avec du chlorhydrate de dorzolamide et du maléate de timolol administrés seuls ou simultanément n'a été observé. Les études *in vitro* et *in vivo* effectuées avec chacun des constituants n'ont pas révélé de pouvoir mutagène. Par conséquent, aucun risque significatif en matière de tolérance n'est attendu chez l'homme aux doses thérapeutiques de COSOPT Sine Conservans.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyéthylcellulose
Mannitol
Citrate de sodium
Hydroxyde de sodium pour ajustement du pH
Eau pour préparation injectable

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après première ouverture du récipient: 2 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les conditions de stockage après la première ouverture du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon blanc en PEBD de 10 ml de solution doté d'un embout blanc Novelia en PEHD et d'une valve bleue en silicone et d'un capuchon à vis blanc en PEHD inviolable.

Présentations:

Boîtes de 1, 2 ou 3 flacon(s) (10 ml).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

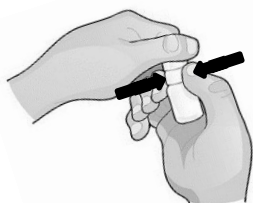
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour utilisation :

- Lavez-vous les mains avant d'ouvrir le flacon.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'anneau d'inviolabilité du capuchon est endommagé avant que vous l'utilisiez pour la première fois.
- Lors de la première utilisation, avant d'administrer une goutte dans l'œil, vous devez d'abord vous entraîner à utiliser le flacon en le pressant doucement afin de libérer une goutte loin de l'œil.
- Lorsque vous êtes sûr de pouvoir administrer une goutte à la fois, choisissez la position que vous préférez pour l'instillation des gouttes (vous pouvez vous asseoir, vous allonger sur le dos ou vous tenir devant un miroir).
- A chaque ouverture d'une nouvelle bouteille, laissez tomber une goutte pour activer le flacon.

Instillation:

1. Tenez le flacon directement en-dessous du capuchon et tourner le capuchon pour ouvrir le flacon. Ne touchez rien avec la pointe du flacon afin d'éviter la contamination de la solution.



- Inclinez la tête en arrière et tenez le flacon au-dessus de votre œil.
- Tirez la paupière inférieure vers le bas et levez les yeux. Pressez doucement le flacon au milieu et laissez tomber une goutte dans votre œil. Veuillez noter qu'il peut y avoir un léger délai entre la compression et la chute de la goutte. Ne pressez pas trop fort.



- Fermez l'œil et appuyez sur le coin interne de l'œil avec votre doigt pendant environ deux minutes. Ainsi, vous pouvez empêcher le collyre de drainer le canal lacrymal.



- Répétez les instructions 2 - 4 pour instiller une goutte dans l'autre œil si votre médecin vous a dit de le faire. Parfois, seul un œil doit être traité et votre médecin vous dira si cela est applicable pour vous et quel œil doit être traité.
- Après chaque utilisation et avant de remettre le bouchon, le flacon doit être secoué une fois vers le bas, sans toucher la pointe du compte-goutte, pour éliminer toute solution restante dans la pointe. Ceci est nécessaire afin d'assurer l'administration des prochaines gouttes.



- Essayez tout excédent de solution présent sur la peau autour de l'œil.
- A la fin des 2 mois de durée de conservation après ouverture, il y aura un peu de COSOPT Sine Conservans restant dans le flacon. Après avoir terminé le traitement, n'essayez pas d'utiliser l'excès du médicament restant dans le flacon. N'utilisez pas le collyre au-delà de 2 mois après la première ouverture du flacon.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finlande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE530337

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22/05/2018
Date de dernier renouvellement : 26/03/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 01/2026

Date d'approbation : 03/2026