

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

COSOPT Multidose conserveermiddelvrij 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.

Een druppel (ongeveer 0,03 ml) bevat ongeveer 0,6 mg dorzolamide en 0,15 mg timolol.  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oogdruppels, oplossing

Heldere, kleurloze tot bijna kleurloze, licht viskeuze oplossing, vrijwel vrij van zichtbare deeltjes met een pH tussen 5,5 en 5,9 en een osmolaliteit van 240-325 mOsmol/kg.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Geïndiceerd voor de behandeling van verhoogde intraoculaire druk (IOD) bij patiënten met openkamerhoekglaucoom 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 Multidose tweemaal daags in (de conjunctivale zak van) het/de aangedane oog/ogen.

Als er nog een andere oogdruppel gebruikt wordt, moeten COSOPT Multidose 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 patiënt moet erop gewezen worden dat de handen gewassen moeten worden voor gebruik en dat de fles niet in contact met het oog of de omliggende structuren mag komen omdat dit het oog kan beschadigen (zie rubriek 6.6 '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 oogoplossingen kan tot ernstige schade aan het oog met als gevolg verlies van het gezichtsvermogen leiden.

##### 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  $\geq 2$  en  $< 6$  jaar worden beschreven in rubriek 5.1).

#### 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.

De patiënt moet geïnformeerd worden over het juiste gebruik van de multidoseringsfles. Zie rubriek 6.6 voor 'Instructies voor gebruik'.

### **4.3 Contra-indicaties**

COSOPT Multidose is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- reactieve luchtwegaandoeningen, waaronder asthma bronchiale of een voorgeschiedenis van asthma bronchiale, of ernstige chronisch obstructieve longziekte
- sinusbradycardie, sick-sinussyndroom, sinoatriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok zonder controle door een pacemaker, manifest hartfalen, cardiogene shock
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $< 30$  ml/min) of hyperchloremische acidose
- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één 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 oftalmologische stoffen, 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 hartziekten, Prinzmetalangina 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 luchtwegreacties, waaronder overlijden als gevolg van bronchospasme bij astmapatiënten na toediening van sommige oftalmologische bètablokkers.

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

#### Leverinsufficiëntie

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

#### Immunologie en overgevoeligheid

Net als andere lokaal toegediende oftalmologische stoffen kan dorzolamide systemisch worden geabsorbeerd. Dorzolamide bevat een sulfonamidegroep, die ook bij sulfonamiden voorkomt. Daarom kunnen zich bij topische toediening dezelfde soorten bijwerkingen voordoen als bij systemische toediening van sulfonamiden, waaronder ernstige reacties zoals Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse. Als er zich tekenen van een ernstige reacties 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 Multidose 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 behandeling

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 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 met spontane hypoglykemie of 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*

Oftalmologische bètablokkers kunnen droge ogen veroorzaken. Patiënten met cornea-aandoeningen moeten voorzichtig behandeld worden.

### *Anesthesie bij chirurgie*

Oftalmologische bètablokkers 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 COSOPT (formulering met conserveermiddel) geen zuur-baseverstoringen zijn waargenomen, is urolithiasis af en toe gemeld. Omdat COSOPT Multidose 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 acute nauwekamerhoekglaucoom kan niet worden volstaan met oogdrukverlagende oogdruppels alleen. Dit geneesmiddel is niet bestudeerd bij patiënten met acute nauwekamerhoekglaucoom.

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. Als COSOPT Multidose aan deze groepen patiënten wordt voorgeschreven, moeten de nodige voorzorgsmaatregelen 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.

Patiënten met een voorgeschiedenis van contactovergevoeligheid voor zilver, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken, omdat afgegeven druppels sporen van zilver kunnen bevatten afkomstig van de fles.

### 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 Multidose.

In een klinisch onderzoek is dit geneesmiddel in een verpakking voor éénmalig gebruik 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 oftalmologische bètablokkers gelijktijdig worden toegediend met orale calciumantagonisten,

geneesmiddelen die catecholaminedepletie 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 (formulering 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 oftalmologische bètablokkers en adrenaline (epinefrine).

Bètablokkers kunnen het hypoglykemisch effect van antidiabetica versterken.

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

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

##### Zwangerschap

COSOPT Multidose mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

##### Dorzolamide

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

##### Timolol

Er zijn onvoldoende 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 neonaat 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 Multidose 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 CONSERVEERMIDDELVRIJ, oogdruppels, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik' 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. Ongeveer 2,4% van alle patiënten stopten met de behandeling van COSOPT (formulering met conserveermiddel) op grond van lokale bijwerkingen aan het oog. Ongeveer 1,2% van alle patiënten stopten met de behandeling op grond van een lokale bijwerking die allergie of overgevoeligheid (zoals ooglidontsteking en conjunctivitis) deed vermoeden.

Het veiligheidsprofiel van COSOPT CONSERVEERMIDDELVRIJ 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. De incidentie van systemische bijwerkingen na toediening in het oog is lager dan bij systemische toediening.

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

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

<b>Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)</b>	<b>Formulerin g</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend**</b>
<b>Immuun- systeem- aandoeningen</b>	COSOPT CONSER- VEER- MIDDEL- VRIJ				tekenen en symptomen van systemische allergische reacties, waaronder angio-oedeem, urticaria, pruritus, huiduitslag, anafylaxie	
	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing				tekenen en symptomen van allergische reacties waaronder, angio- oedeem, urticaria, lokale en gegenera- liseerde huiduitslag, anafylaxie	pruritus
<b>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</b>	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing					hypo- glykemie

<b>Psychische stoornissen</b>	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing			depressie*	insomnia*, nacht- merries*, geheugen- verlies	hallucinatie
<b>Zenuwstelsel- aandoeningen</b>	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing		hoofdpijn*		duizelig- heid*, paresthesie*	
	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing		hoofdpijn*	duizelig- heid*, syncope*	paresthesie*, toename in tekenen en symptomen van myasthenia gravis, verminderd libido*, cerebro- vasculair accident*, cerebrale ischemie	
<b>Oog- aandoeningen</b>	COSOPT CONSER- VEER- MIDDEL- VRIJ	branden en prikken	conjunc- tieve 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*, voorbijgaan- de 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		tekenen en symptomen van	visus- stoornis-	ptosis, diplopie, loslaten van	jeuk, tranen, roodheid,

	oogdruppels, oplossing		oogirritatie, waaronder blefaritis*, keratitis*, verminderde gevoeligheid van de cornea en droge ogen*	sen, waaronder veranderde refractie (in sommige gevallen door stopzetting van de behandeling met een mioticum)*	de choroidea na een glaucoomoperatie* (zie Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, rubriek 4.4)	wazig zien, erosie van de cornea
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing				tinnitus*	
<b>Hartaandoeningen</b>	Dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing					hartkloppingen, tachycardie
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing			bradycardie*	pijn op de borst*, hartkloppingen*, oedeem*, aritmie*, congestief hartfalen*, hartstilstand*, hartblok	atrio-ventriculair blok, hartfalen
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing					hypertensie
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing				hypotensie*, claudicatio, fenomeen van Raynaud*, koude handen en voeten*	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>	COSOPT CONSERVEER- MIDDEL- VRIJ		sinusitis		kortademigheid, respiratoir falen, rhinitis, zelden bronchospasme	
	Dorzolamidehydrochloride				epistaxis*	dyspneu



	oogdruppels, oplossing					
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing			dyspneu*	bronchospasme (met name bij patiënten met een pre-existente bronchospastische ziekte)*, respiratoir falen, hoesten*	
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	COSOPT CONSERVEER-MIDDEL-VRIJ	dysgeusie				
	Dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing		nausea*		keelirritatie, droge mond*	
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing			nausea*, dyspepsie*	diarree, droge mond*	dysgeusie, buikpijn, braken
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	COSOPT CONSERVEER-MIDDEL-VRIJ				contactdermatitis, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse	
	Dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing				huiduitslag*	
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing				alopecia*, psoriasisforme huiduitslag of exacerbatie van psoriasis*	huiduitslag
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing				systemische lupus erythematosus	myalgie
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	COSOPT CONSERVEER-MIDDEL-VRIJ			urolithiasis		

<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing				ziekte van Peyronie*, verminderd libido	seksuele disfunctie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Dorzolamidehydrochloride oogdruppels, oplossing		asthenie/vermoeidheid*			
	Timololmaleaat oogdruppels, oplossing			asthenie/vermoeidheid*		

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

\*\* Additionele bijwerkingen zijn gezien met oftalmologische bètablokkers en kunnen mogelijk ook optreden met COSOPT CONSERVEERMIDDELVRIJ.

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

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

#### Symptomen

Er zijn meldingen van onbedoelde overdoseringen met timololmaleaat oogdruppeloplossing die geleid hebben tot systemische effecten die overeenkomen met die welke bij systemische bèta 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 elektrolytenpiegel in het serum (vooral kalium) en de pH van het bloed moeten worden gemonitord. 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 Multidose bestaat uit twee werkzame stoffen: dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat. Deze beide stoffen verlagen een verhoogde intraoculaire druk door de kamerwatersecretie te verminderen, maar doen dat via een verschillend werkingsmechanisme.

Dorzolamidehydrochloride is een krachtige remmer van humane koolzuuranhydrase II. Door remming van koolzuuranhydrase in het corpus ciliare in het oog neemt de kamerwatersecretie af, waarschijnlijk doordat de vorming van bicarbonaationen 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 werkzame stoffen leidt tot een additionele verlaging van de intraoculaire druk (IOD) in vergelijking met toediening van de stoffen afzonderlijk.

Na lokale toediening verlaagt COSOPT Multidose 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 slapengaan) 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 deelname aan 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 CONSERVEERMIDDELVRIJ een IOD-verlagend effect dat equivalent was aan dat van COSOPT (formulering met conserveermiddel). Het veiligheidsprofiel van COSOPT CONSERVEERMIDDELVRIJ was vergelijkbaar met COSOPT (met conserveermiddel).

#### Pediatrische patiënten

Een 3 maanden durend gecontroleerd onderzoek is uitgevoerd met als primaire doelstelling de veiligheid te documenteren van 2% dorzolamidehydrochloride oogdruppeloplossing bij kinderen jonger dan 6 jaar. In een open-labelfase in dit onderzoek kregen 30 patiënten in de leeftijd vanaf 2 tot 6 jaar bij wie de IOD met dorzolamide- of timolol 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 waarbij 19 patiënten de behandelperiode afmaakten 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 direct 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 werkzame stof en metabolieten in de rode bloedcellen (RB) en het plasma en de koolzuuranhydraseremming in RB gemeten. Bij chronische toediening treedt er accumulatie 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-metabool die CA-II minder krachtig remt dan de actieve moederstof maar ook een minder actief iso-enzym (CA-I) remt. De metabool 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 metabool 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 werkzame 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 metabool 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 nierinsufficiëntie (geschatte creatinineklaring 30-60 ml/min) hadden echter een hogere metaboolconcentratie 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 blootstelling van timolol na tweemaal daagse lokale toediening van timololmaleaat 0,5% oogdruppeloplossing 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 werkzame stoffen is goed gedocumenteerd.

### Dorzolamide

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

### Timolol

In onderzoek bij dieren zijn geen teratogene effecten waargenomen.

Daarnaast werden bij dieren die lokaal werden behandeld met dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat oogdruppeloplossing of met gelijktijdig toegediend dorzolamidehydrochloride en timololmaleaat geen bijwerkingen aan het oog waargenomen. Bij onderzoek *in vitro* en *in vivo* met elk van de werkzame stoffen werd geen mutageen potentieel gevonden. Daarom worden bij therapeutische doses COSOPT Multidose geen risico's van belang voor de veiligheid bij mensen verwacht.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Hydroxyethylcellulose  
Mannitol  
Natriumcitraat  
Natriumhydroxide voor pH-aanpassing  
Water voor injecties.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar  
Na eerste opening van de fles: 2 maanden

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

Bewaren beneden 25°C.  
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na de eerste opening, zie rubriek 6.3.

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

10 ml oplossing in een witte LDPE-fles met een witte Novelia HDPE-tuit en blauw siliconen ventiel en met een witte verzegelde HDPE schroefdop.

Verpakkingsgrootten:  
Verpakkingen van 1, 2 of 3 flessen (10 ml) in een doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **Instructies voor gebruik**

#### **Vóór het indruppelen van de oogdruppels:**

- Was uw handen voordat u de fles opent.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verzegeling op de hals van de fles is gebroken voordat u deze voor het eerst gebruikt.
- Wanneer u de fles voor de allereerste keer gebruikt, vóóordat u een druppel in uw oog druppelt, moet u oefenen met de fles. Oefen door de fles langzaam in te drukken om één druppel te krijgen, weg van het oog.
- Wanneer u zeker weet dat u één druppel per keer kunt druppelen, kiest u de houding die u het meest prettig vindt voor het indruppelen van de druppels (u kunt gaan zitten, op uw rug gaan liggen of voor een spiegel gaan staan).
- Telkens wanneer u een nieuwe fles opent, gooit u één druppel weg om de fles klaar te maken voor gebruik.

#### **Indruppelen**

1. Houd de fles vlak onder de dop vast en draai de dop om de fles te openen. Raak niets aan met de punt van de fles om besmetting van de oplossing te voorkomen.



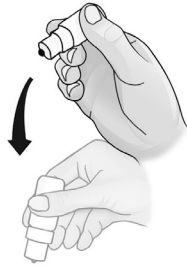
2. Kantel uw hoofd naar achteren en houd de fles boven uw oog.
3. Trek het onderste ooglid omlaag en kijk naar boven. Knijp voorzichtig in het midden van de fles en laat een druppel in uw oog vallen. Houd er rekening mee dat, wanneer u in de fles knijpt, het een paar seconden kan duren voordat een druppel uit de fles komt. Knijp niet te hard.



4. Sluit uw oog en druk 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.



5. Herhaal stap 2 tot en met 4 om een druppel in het andere oog te druppelen, als uw arts u heeft verteld dit te doen. Soms moet maar één oog worden behandeld en uw arts zal adviseren of dit voor u geldt en welk oog behandeling nodig heeft.
6. Na elk gebruik en voordat u de dop weer op de fles draait, moet de fles eenmaal naar beneden geschud worden zonder de punt van de druppelpipet aan te raken, om overgebleven vloeistof uit de punt te verwijderen. Dit is nodig om er zeker van te zijn dat volgende druppels worden afgegeven.



7. Veeg het mogelijk teveel aan oplossing op de huid rond de ogen weg.
8. Aan het einde van de houdbaarheidsperiode na eerste opening van 2 maanden van het geneesmiddel zal er nog COSOPT Multidose in de fles achterblijven. Probeer niet om het teveel aan geneesmiddel in de fles te gebruiken nadat u de behandelingskuur hebt afgemaakt. Gebruik de oogdruppels niet langer dan 2 maanden na het voor het eerst openen van de fles.

**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**

RVG 120935

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 juli 2018

Datum van laatste verlenging: 26 maart 2023

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.8 en 9: 12 april 2023