

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COSOPT CONSERVEERMIDDEL VRIJ, oogdruppels, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik 20 mg/ml + 5 mg/ml

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 0,03-0,05 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 eenmalig 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 CONSERVEERMIDDEL VRIJ 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 CONSERVEERMIDDEL VRIJ tweemaal daags in (de conjunctivale zak van) het/de aangedane oog/ogen.

Als er nog een andere oogdruppel gebruikt wordt, moeten COSOPT CONSERVEERMIDDEL VRIJ 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 druppels moeten meteen na opening van de flacon gebruikt worden in het/de aangedane oog/ogen. Omdat de druppels na opening van de flacon niet steriel blijven, moeten eventueel overgebleven druppels direct na toediening weggegooid worden.

De patiënt moet erop gewezen worden dat de handen gewassen moeten worden voor gebruik en dat de flacon 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 ertoe kan leiden dat de oogdruppels besmet raken met bacteriën die ooginfecties kunnen veroorzaken. Gebruik van besmette oogdruppels kan tot ernstige schade aan het oog en verlies van het gezichtsvermogen leiden.

De patiënt moet geïnformeerd worden over het juiste gebruik van de flacon.

Wijze van toediening

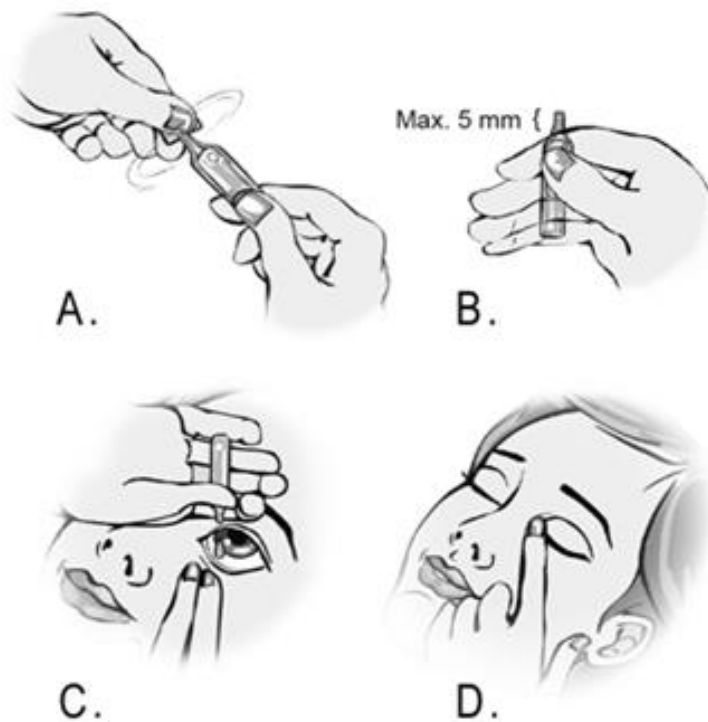
Bij gebruik van nasolacrimale occlusie of het sluiten van de oogleden gedurende 2 minuten wordt de systemische absorptie verminderd. Dit kan leiden tot een afname van systemische bijwerkingen en een toename van lokale activiteit.

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 flacons 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 flacons uit het sachet.
3. Trek een flacon 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 flacon te openen. (Figuur A).
7. Houd de flacon tussen uw duim en wijsvinger. Zorg ervoor dat de tip van de flacon 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 flacon op geen enkele manier in contact komt met het oog of het omliggende gebied.** Druk zachtjes op de flacon zodat er één druppel in de ruimte tussen het ooglid en het oog val. (Figuur C). Knipper niet met uw ogen als u de druppel in uw oog laat vallen. Elke flacon bevat voldoende oplossing voor beide ogen.
9. 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. (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 flacon weggooien, met de eventueel resterende inhoud om besmetting van de conserveermiddelvrije oplossing te voorkomen.

Bewaar de overgebleven flacons in de folieverpakking; de overgebleven flacons moeten binnen 15 dagen na het openen van de folieverpakking gebruikt worden. Als er 15 dagen na opening van de folieverpakking nog flacons 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 ≥ 2 en < 6 jaar worden beschreven in rubriek 5.1.

4.3 Contra-indicaties

COSOPT CONSERVEERMIDDELVRIJ is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- reactieve luchtwegaandoeningen met inbegrip van asthma bronchiale of een voorgeschiedenis van asthma 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 de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cardiovasculaire/respiratoire reacties

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

Hartaandoeningen

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

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

Leverfunctiestoornis

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

Immunologie en overgevoeligheid

Net als andere lokaal toegediende oogheelkundige middelen kan dit geneesmiddel systemisch worden geabsorbeerd. Dorzolamide bevat een sulfonamidogroep, die ook bij sulfonamiden voorkomt. Daarom kunnen bij plaatselijke toediening dezelfde soorten bijwerkingen worden waargenomen als bij systemische toediening van sulfonamiden, waaronder ernstige reacties zoals Stevens-Johnsonsyndroom 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 worden overwogen.

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

Gelijktijdige therapie

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

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

Behandeling met bètablokkers kan de symptomen van myasthenia gravis verergeren.

Overige effecten van koolzuuranhydraseremming

Behandeling met orale koolzuuranhydraseremmers is gepaard gegaan met urolithiasis als gevolg van zuur-baseverstoringen, vooral bij patiënten met nierstenen in de voorgeschiedenis. Hoewel er bij COSOPT (met conserveermiddel) geen zuur-baseverstoringen zijn waargenomen, is urolithiasis af en toe gemeld. Omdat COSOPT CONSERVEERMIDDELVRIJ 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 nauwehoekglaucoom kan niet worden volstaan met oogdrukverlagende oogdruppels alleen. 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 CONSERVEERMIDDEL VRIJ 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.

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 CONSERVEERMIDDEL VRIJ.

In een klinisch onderzoek is dit geneesmiddel gelijktijdig met de volgende systemische geneesmiddelen gebruikt zonder aanwijzingen voor nadelige interacties: ACE-remmers, calciumantagonisten, diuretica, niet-steroidale 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 intraoculaire 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 (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 intraoculaire bètablokkers en adrenaline (epinefrine).

Bètablokkers kunnen het hypoglykemisch effect van bloedglucoseverlagende middelen versterken.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

COSOPT CONSERVEERMIDDEL VRIJ mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Dorzolamide

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

Timolol

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van timolol bij zwangere vrouwen. Timolol mag niet 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 is bij neonaten melding gemaakt van tekenen en symptomen van bètablokkade (bijv. bradycardie, hypotensie, ademnood en hypoglykemie) wanneer de moeder tot de geboorte bètablokkers had gekregen. Als dit geneesmiddel tot de geboorte wordt gegeven, moet de 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 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 CONSERVEERMIDDEL VRIJ 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 CONSERVEERMIDDEL VRIJ komen de waargenomen bijwerkingen overeen met bijwerkingen die eerder met COSOPT (met conserveermiddel), dorzolamidehydrochloride en/of timololmaleaat waren gemeld.

In klinisch onderzoek zijn 1035 patiënten met COSOPT (met conserveermiddel) behandeld. Bij ongeveer 2,4 % van alle patiënten werd de behandeling met COSOPT (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 CONSERVEERMIDDEL VRIJ bleek in een dubbelblind vergelijkend onderzoek met herhaalde doses overeen te komen met dat van COSOPT (met conserveermiddel).

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

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

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

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)	Formulering	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend**
Immuun- systeem- aandoeningen	COSOPT CONSER- VEER- MIDDEL- VRIJ				tekenen en symptomen van systemische allergische reacties waaronder angio-oedeem, urticaria, pruritus, rash, anafylactische reactie	
	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing				tekenen en symptomen van allergische reacties waaronder angio-oedeem, urticaria, lokale en gegeneraliseerde rash, anafylactische reactie	pruritus
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing					hypo- glykemie
Psychische stoornissen	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing			depressie*	insomnia*, nacht- merries*, geheugen- verlies	hallucinatie

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)	Formulering	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend**
Zenuwstelsel- aandoeningen	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	
Oog- aandoeningen	COSOPT CONSER- VEER- MIDDEL- VRIJ	branden en prikken	conjunc- tieve injectie, wazig zien, erosie van de cornea, tranen en jeuk aan het oog			
	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

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)	Formulering	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend**
	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing		tekenen en symptomen van oogirritatie waaronder blefaritis*, keratitis*, verminderde gevoeligheid van de cornea en droge ogen*	visus- 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 rubriek 4.4)	jeuk, tranen, roodheid, wazig zien, cornea- erosie
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing				tinnitus*	
Hart- aandoeningen	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing			bradycardie*	pijn op de borst*, hartklop- pingen*, oedeem*, aritmie*, congestief hartfalen*, hart- stilstand*, hartblok	atrio- ventriculair blok, hartfalen
	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing					hartklop- pingen, tachycardie
Bloedvat- aandoeningen	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing					hypertensie
	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing				hypotensie*, claudicatio, fenomeen van Raynaud*, koude handen en voeten*	
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	COSOPT CONSER- VEER- MIDDEL- VRIJ		sinusitis		kortademig- heid, respiratoir falen, rhinitis, zelden broncho- spasme	
	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing				epistaxis*	dyspneu

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)	Formulering	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend**
	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing			dyspneu*	broncho- spasme (met name bij patiënten met een pre- existente broncho- spastische ziekte)*, respiratoir falen, hoest*	
Maag- darmstelsel- aandoeningen	COSOPT CONSER- VEER- MIDDEL- VRIJ	dysgeusie				
	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing		nausea*		keelirritatie, droge mond*	
	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing			nausea*, dyspepsie*	diarree, droge mond*	dysgeusie, abdominale pijn, braken
Huid- en onderhuid- aandoeningen	COSOPT CONSER- VEER- MIDDEL- VRIJ				contact- dermatitis, Stevens- Johnson- syndroom, toxische epidermale necrolyse	
	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing				rash*	
	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing				alopecia*, psoriasi- forme rash of exacerbatie van psoriasis*	huiduitslag
Skelet- spierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing				systemische lupus erythe- matusus	myalgie
Nier- en urine- aandoeningen	COSOPT CONSER- VEER- MIDDEL- VRIJ			urolithiasis		
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing				ziekte van Peyronie*, verminderd libido	seksuele disfunctie

Systeem/ orgaanklasse (MedDRA)	Formulering	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend**
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen	Dorzolamide- hydrochloride oogdruppels, oplossing		asthenie/ vermoeid- heid*			
	Timolol- maleaat oogdruppels, oplossing			asthenie/ vermoeid- heid*		

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

**Additionele bijwerkingen zijn gezien met intraoculaire 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.

4.9 Overdosering

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

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

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

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

Farmacodynamische effecten

Klinische effecten

Tot 15 maanden durende klinische studies zijn verricht om het IOD-verlagend effect van COSOPT (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 de studie alleen met een lokale bètablokker behandeld. In een analyse van de gecombineerde studies was het IOD-verlagend effect van COSOPT (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 (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 (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 ≥ 22 mmHg in één of beide ogen, had COSOPT CONSERVEERMIDDEL VRIJ een IOD-verlagend effect dat equivalent was aan dat van COSOPT (met conserveermiddel). Het veiligheidsprofiel van COSOPT CONSERVEERMIDDEL VRIJ 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-labelfase in dit onderzoek kregen 30 patiënten tussen 2 en 6 jaar bij wie de IOD met dorzolamide of timolol in monotherapie niet voldoende onder controle was COSOPT (met conserveermiddel). Werkzaamheid bij deze patiënten is niet vastgesteld. In deze kleine groep patiënten werd tweemaal daagse toediening van COSOPT (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 eliminatie 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 ochtenddosering 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 CONSERVEERMIDDELVRIJ 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 CONSERVEERMIDDELVRIJ niet langer dan 15 dagen na eerste opening van de folieverpakking. Daarna niet-gebruikte flacons weggooien.

Geopende flacon direct na eerste gebruik weggooien.

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 CONSERVEERMIDDELVRIJ is beschikbaar in LDPE-flacons (0,2 ml) voor eenmalig gebruik in foliezakje met 15 of 10 flacons voor eenmalig gebruik.

Verpakkingsgrootten:

30 x 0,2 ml (2 folieverpakkingen met 15 flacons of 3 folieverpakkingen met 10 flacons)
60 x 0,2 ml (4 folieverpakkingen met 15 flacons of 6 folieverpakkingen met 10 flacons)
120 x 0,2 ml (8 folieverpakkingen met 15 flacons of 12 folieverpakkingen met 10 flacons)

N.B.: Er zijn flacons met verschillende afmetingen beschikbaar.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Gooi de geopende flacon 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(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ingeschreven in het register onder RVG 33660.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 juli 2006.

Datum van laatste hernieuwing: 22 december 2015.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.8 en 6.6: 7 september 2023