

1. LEGEMIDLETS NAVN

COSOPT sine 20 mg/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 22,26 mg dorzolamidhydroklorid tilsvarende 20 mg dorzolamid og 6,83 mg timololmaleat tilsvarende 5 mg timolol.

1 dråpe (cirka 0,03 ml) inneholder cirka 0,6 mg dorzolamid og 0,15 mg timolol.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning (øyedråper).

Klar, fargeløs til nesten fargeløs, lett viskøs oppløsning, så godt som fri for synlige partikler, med en pH mellom 5,5 og 5,9, og en osmolalitet på 240-325 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Indisert til behandling av forhøyet intraokulært trykk (IOP) hos pasienter med åpenvinklet glaukom eller pseudoeksfoliativt glaukom, når monoterapi med topikale betablokkere ikke er tilstrekkelig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen er 1 dråpe COSOPT sine i (konjunktivalsekken til) det affiserte øyet (øynene) 2 ganger daglig.

Hvis andre øyedråper brukes samtidig, bør COSOPT sine og det andre preparatet administreres med minst 10 minutters mellomrom.

Dette legemidlet er en steril oppløsning som ikke inneholder konserveringsmiddel.

Pasientene bør instrueres i å vaske hendene før bruk og unngå berøring av øyet eller områdene rundt øyet med beholderen, fordi dette kan forårsake skade på øyet (se bruksanvisning).

Pasientene bør informeres om at hvis øyedråpene håndteres feil, kan de bli kontaminert med alminnelige bakterier som er kjent for å forårsake øyeinfeksjoner. Alvorlig skade på øyet og påfølgende tap av synet kan bli resultatet hvis kontaminerte oppløsninger blir brukt.

Pediatrisk populasjon

Effekt hos barn har ikke blitt fastslått.

Sikkerhet hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått.

For tiden tilgjengelige data vedrørende sikkerhet hos barn ≥ 2 og < 6 år er beskrevet i pkt. 5.1.

Administrasjonsmåte

Ved bruk av nasolakrimal okklusjon eller lukking av øyelokkene i 2 minutter reduseres den systemiske absorpsjonen. Dette kan føre til en reduksjon i systemiske effekter og en økning i lokal aktivitet.

Pasientene bør informeres om riktig bruk av flerdosebeholderen. For instruksjoner vedrørende bruk, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

COSOPT sine er kontraindisert hos pasienter med:

- reaktiv luftveissykdom, inkludert bronkialastma eller bronkialastma i anamnesen, eller alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (kols)
- sinusbradykardi, syk-sinus-syndrom, sinoatrial (SA)-blokk, atrioventrikulær (AV)-blokk grad II eller III som ikke kontrolleres med pacemaker, ukontrollert hjertesvikt, eller kardiogent sjokk
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) eller hyperkloremisk acidose
- overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

Dette er basert på de enkelte virkestoffene og er ikke unikt for kombinasjonen.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kardiovaskulære/respiratoriske reaksjoner

Som andre topikalt administrerte øyepreparater, absorberes timolol systemisk. På grunn av den betaadrenerge komponenten timolol, kan det oppstå kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger tilsvarende de som ses ved systemisk bruk av betablokkere. Forekomsten av systemiske bivirkninger etter topikal administrasjon i øyet er lavere enn for systemisk administrasjon. For å redusere systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Hjertesykdommer:

Hos pasienter med kardiovaskulære sykdommer (f.eks. koronar hjertesykdom, Prinzmetal angina og hjertesvikt) og hypotensjon bør behandling med betablokkere vurderes kritisk, og bruk av andre virkestoffer vurderes. Pasienter med kardiovaskulære sykdommer bør observeres for symptomer på forverring av disse sykdommene samt for bivirkninger.

På grunn av den negative effekten på ledningstiden bør betablokkere gis med forsiktighet til pasienter med hjerteblokk av første grad.

Karsykdommer:

Pasienter med alvorlig perifere sirkulasjonsforstyrrelser/sykdommer (dvs. alvorlig form for Raynauds sykdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsiktighet.

Respiratoriske sykdommer:

Respiratoriske reaksjoner, inkludert død på grunn av bronkospasme hos pasienter med astma, er rapportert etter administrering av enkelte øyedråper med betablokkere.

COSOPT sine bør brukes med forsiktighet hos pasienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) og kun hvis den potensielle nytten er større enn den potensielle risikoen.

Nedsatt leverfunksjon

Dette legemidlet er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og bør derfor anvendes med forsiktighet hos disse pasientene.

Immunologi og overfølsomhet

Som andre øyedråper, kan dorzolamid absorberes systemisk. Dorzolamid inneholder en sulfonamidgruppe, som også finnes i sulfonamider. Samme typer bivirkninger som ses ved systemisk administrasjon av sulfonamider kan derfor oppstå ved lokal bruk. Dette gjelder også alvorlige reaksjoner som Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Seponer behandlingen, hvis tegn på alvorlige reaksjoner eller overfølsomhet oppstår.

Lokale bivirkninger i øynene, tilsvarende de som er observert med dorzolamidhydroklorid øyedråper, er observert ved bruk av dette legemidlet. Hvis slike reaksjoner oppstår, bør seponering av behandlingen med COSOPT sine overveies.

Pasienter med atopi eller alvorlige anafylaktiske reaksjoner mot en rekke allergener i anamnesen, kan bli mer sensitive overfor gjentatt eksponering for disse allergenene når de blir behandlet med betablokkere. Det er mulig at disse pasientene ikke vil respondere på vanlige adrenalindoser som brukes ved anafylaktiske reaksjoner.

Samtidig behandling

Effekten på intraokulært trykk eller kjente effekter av systemisk betablokade kan bli forsterket når timolol gis til pasienter som allerede behandles med en systemisk betablokker. Responsen hos disse pasientene bør observeres nøye. Bruk av to topikale betablokkere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Bruk av dorzolamid og orale karboanhydrasehemmere anbefales ikke.

Seponering av behandling

Som for systemiske betablokkere, bør behandling seponeres gradvis dersom seponering av timolol øyedråper er nødvendig hos pasienter med koronar hjertesykdom.

Tilleggs effekt av betablokade

Hypoglykemi/diabetes:

Betablokkere bør brukes med varsomhet hos pasienter som er utsatt for spontan hypoglykemi eller hos pasienter med labil diabetes, ettersom betablokkere kan maskere tegn og symptomer på akutt hypoglykemi.

Betablokkere kan også maskere tegn på hypertyreoidisme. Brå seponering av betablokkeren kan føre til forverring av symptomene.

Hornhinnesykdommer:

Betablokkere til bruk i øyet kan medføre tørre øyne. Pasienter med hornhinneskader/sykdommer bør behandles med forsiktighet.

Kirurgisk anestesi:

Betablokkere til bruk i øyet kan blokkere effekten av systemiske betaagonister, for eksempel adrenalin. Anestesilegen bør informeres når pasienten behandles med timolol.

Behandling med betablokkere kan forverre symptomer på myasthenia gravis.

Tilleggs effekt av karboanhydrasehemmere

Behandling med karboanhydrasehemmere har vært forbundet med urolithiasis som et resultat av syre-baseforstyrrelser, spesielt hos pasienter med nyrestein i anamnesen. Det er ikke observert syre-baseforstyrrelser med Cosopt (med konserveringsmiddel), men enkelte tilfeller av urolithiasis er rapportert. Fordi COSOPT sine inneholder en lokal karboanhydrasehemmer som absorberes

systemisk, kan pasienter med nyrestein i anamnesen ha økt risiko for urolithiasis ved bruk av dette legemidlet.

Andre

Pasienter med akutt åpenvinklet glaukom krever behandling utover okulære hypotensive midler. Dette legemidlet har ikke vært undersøkt hos pasienter med akutt åpenvinklet glaukom.

Hornhinneødem og irreversibel hornhinnedekompensasjon er rapportert hos pasienter med eksisterende kroniske hornhinnedefekter og/eller som har foretatt intraokulær kirurgi under behandling med dorzolamid. Det er økt potensial for å utvikle hornhinneødem. Det bør utvises forsiktighet ved forskrivning av COSOPT sine til disse pasientene.

Tilfeller av koroidal avløsning er rapportert ved bruk av legemidler som hemmer kammervannsproduksjonen (f.eks. timolol, acetazolamid) etter grå stær-operasjoner.

Som ved bruk av andre anti-glaukommidler er det hos noen pasienter rapportert redusert respons på timololmaleat ved lokal langtidsbehandling av øynene. I kliniske studier med 164 pasienter som ble fulgt i minst tre år, så man imidlertid ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig intraokulært trykk etter innledende stabilisering.

Pasienter med en anamnese med kontaktallergi overfor sølv bør ikke bruke dette legemidlet, da dispenserte dråper kan inneholde spor av sølv fra beholderen.

Kontaktlinsebruk

Dette legemidlet er ikke undersøkt hos pasienter som bruker kontaktlinser.

Pediatrisk populasjon

Se pkt. 5.1.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Spesifikke legemiddelinteraksjonsstudier er ikke utført med COSOPT sine.

I kliniske studier ble dette legemidlet i endosebeholder brukt samtidig med følgende systemiske legemidler uten tegn på uønskede interaksjoner: ACE-hemmere, kalsiumantagonister, diuretika, ikke-steroid antiinflammatoriske midler, inkludert acetylsalisylsyre, og hormoner (f.eks. østrogen, insulin, tyroksin).

Det er en mulighet for tilleggseffekter og utvikling av hypotensjon og/eller utpreget bradykardi når øyedråper med betablokker gis sammen med perorale kalsiumantagonister, katekolamintappende legemidler eller betablokkere, antiarytmika (inkludert amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika, guanetidin, narkotiske stoffer og monoaminoksidase (MAO)-hemmere.

Forsterket systemisk betablokade (f.eks. nedsatt hjertefrekvens, depresjon) har vært rapportert under kombinasjonsbehandling med CYP2D6-hemmere (f.eks. kinidin, fluoksetin, paroksetin) og timolol.

Selv om Cosopt (med konserveringsmiddel) alene har ingen eller liten effekt på pupillstørrelsen, har bruk av øyedråper med betablokker samtidig med adrenalin ført til noen rapporter om mydriasis.

Betablokkere kan øke den hypoglykemiske effekten av antidiabetika.

Orale betablokkere kan forverre tilbakefall av hypertensjon, som kan oppstå ved seponering av klonidin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

COSOPT sine bør ikke brukes ved graviditet.

Dorzolamid

Det foreligger ikke tilstrekkelige kliniske data på bruk av dorzolamid under graviditet. Hos kaniner har dorzolamid teratogen effekt ved doser som er toksiske for mordyret (se pkt. 5.3).

Timolol

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av timolol under graviditet. Timolol skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. For å redusere systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Epidemiologiske studier har ikke vist teratogene effekter, men viser en risiko for intrauterin veksthemming når betablokkere administreres oralt. I tillegg er tegn og symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotensjon, respiratoriske forstyrrelser og hypoglykemi) observert hos nyfødte hvor betablokkere har vært administrert frem til fødsel. Hvis dette legemidlet brukes av moren frem til fødselen, bør den nyfødte følges nøye opp de første dagene.

Amming

Det er ukjent om dorzolamid går over i morsmelk hos mennesker. Dorzolamid gitt til diegivende rotter har gitt redusert vektøkning hos avkommet. Betablokkere skilles ut i morsmelk. Imidlertid gir de terapeutiske dosene av timolol i øyedråper sannsynligvis ikke tilstrekkelige mengder i morsmelk til å gi kliniske symptomer på betablokade hos barnet. For å redusere systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2. Hvis behandling med COSOPT sine er nødvendig, er amming ikke anbefalt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Mulige bivirkninger, slik som tåkesyn, kan påvirke evnen til å kjøre bil og/eller bruke maskiner hos noen pasienter.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene observert i kliniske studier med Cosopt øyedråper uten konserveringsmiddel i endosebeholder har vært konsistente med de som tidligere er rapportert for Cosopt (med konserveringsmiddel), dorzolamidhydroklorid og/eller timololmaleat.

I kliniske studier ble 1035 pasienter behandlet med Cosopt (med konserveringsmiddel). Omtrent 2,4 % av alle pasientene avbrøt behandlingen med Cosopt på grunn av lokale okulære bivirkninger; omtrent 1,2 % av alle pasientene avbrøt på grunn av lokale bivirkninger som tyder på allergi eller overfølsomhet (slik som øyelokksbetennelse og konjunktivitt).

I en sammenlignende dobbeltblindet studie med gjentatt dosering har Cosopt uten konserveringsmiddel vist seg å ha tilsvarende sikkerhetsprofil som Cosopt med konserveringsmiddel.

Som andre legemidler som brukes i øynene, absorberes timolol over i systemisk sirkulasjon. Dette kan gi lignende bivirkninger som ved bruk av systemiske betablokkere. Forekomsten av systemiske bivirkninger etter bruk i øyet er lavere enn ved systemisk bruk.

Følgende bivirkninger er rapportert for Cosopt uten konserveringsmiddel eller et av virkestoffene enten i kliniske studier eller etter markedsføring:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklass e-system (MedDRA)	Formulering	Svært vanlig e	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent**
Forstyrrels er i immunsyst emet	<u>Cosopt uten konserverings middel</u>				tegn og symptomer på systemiske allergiske reaksjoner, inkludert angoiødem, urtikaria, pruritus, utslett, anafylaksi	
	<u>Timolol-maleat øyedråper</u>				tegn og symptomer på systemiske allergiske reaksjoner, inkludert angoiødem, urtikaria, lokalisert og generalisert utslett, anafylaksi	pruritus
Stoffskifte- og ernærings- betingede sykdomme r	<u>Timolol- maleat øyedråper</u>					hypoglyke mi
Psykiatrisk e lidelser	<u>Timolol- maleat øyedråper</u>			depresjon *	insomni*, mareritt*, hukommelse stap	hallusinasjo n
Nevrologis ke sykdomme r	<u>Dorzolamid- hydroklorid øyedråper</u>		hodepine*		svimmelhet*, , parestesier*	
	<u>Timolol- maleat øyedråper</u>		hodepine*	svimmelh et*, synkope*	parestesier*, økning i tegn og symptomer på myasthenia gravis, nedsatt libido*, cerebrovask ulær hendelse*, cerebral ischemi	

Organklasse-system (MedDRA)	Formulering	Svært vanlig	Vanlige	Mindre vanlig	Sjeldne	Ikke kjent**
Øyesykdommer	<u>Cosopt uten konserveringsmiddel</u>	svie og brennende følelse	konjunktival injeksjon, tåkesyn, hornhinneerosjon, okulær kløe, tåreflod			
	<u>Dorzolamid-hydroklorid øyedråper</u>		øyelokks-inflammasjon*, øyelokks-irritasjon*	iridosykklitt*	irritasjon med rødhet*, smerter*, belegg på øyelokkene*, forbigående nærsynthet (forsvant ved seponering)*, hornhinne-ødem*, okulær hypotoni*, koroidal avløsning (etter grå stær-operasjon)*	følelse av å ha fremmedlegeme i øyet
	<u>Timolol-maleat øyedråper</u>		tegn og symptomer på okulær irritasjon inkludert blefaritt*, keratitt*, nedsatt hornhinne-sensitivitet*, tørre øyne*	syns-forstyrrelser inkludert refraksjons- endringer (i noen tilfeller pga. seponering av miotika)*	ptose, dobbeltsyn, koroidal avløsning etter grå stær-operasjon* (se pkt. 4.4)	kløe, tåreflod, rødhet, tåkesyn, hornhinneerosjon
Sykdommer i øre og labyrint	<u>Timolol-maleat øyedråper</u>				tinnitus*	
Hjertesykdommer	<u>Dorzolamid-hydroklorid øyedråper</u>					<u>palpitasjoner, takykardi</u>
	<u>Timolol-maleat øyedråper</u>			bradykardi*	brystsmerter*, hjertebank	AV-blokk, hjertesvikt

Organklass e-system (MedDRA)	Formulering	Svært vanlig e	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent**
					, ødem, arytmi*, kongestiv hjertesvikt*, hjertestans*, hjerteblokk	
Karsykdo mmer	<u>Dorzolamid- hydroklorid øyedråper</u>					hypertensjo n
	<u>Timolol- maleat øyedråper</u>				hypotensjon *, klaukikasjon , Raynauds fenomen*, kalde hender og føtter*	
Sykdomme r i respirasjon s-organer, thorax og mediastinu m	<u>Cosopt uten konserverings middel</u>		sinusitt		kortpustethe t, respirasjonss tans, rhinitt, sjelden bronkospas me	
	<u>Dorzolamid- hydroklorid øyedråper</u>				epistakse*	dyspné
	<u>Timolol- maleat øyedråper</u>			dyspné*	bronkospas me (hovedsakeli g hos pasienter med tidligere bronkospasti sk sykdom)*, respirasjonss tans, hoste*	
Gastro- intestinale sykdomme r	<u>Cosopt uten konserverings middel</u>	smaksf or- andrin ger				
	<u>Dorzolamid- hydroklorid øyedråper</u>		kvalme*		irritasjon i halsen, munntørrhet *	
	<u>Timolol- maleat øyedråper</u>			kvalme*, dyspepsi*	diaré, munntørrhet *	smaks- forandringe r, magesmert er, oppkast

Organklasse-system (MedDRA)	Formulering	Svært vanlig	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent**
Hud- og underhudssykdommer	<u>Cosopt uten konserveringsmiddel</u>				kontaktdermatitt, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse	
	<u>Dorzolamid-hydroklorid øyedråper</u>				utslett*	
	<u>Timolol-maleat øyedråper</u>				hårfall*, psoriasislignende utslett eller forverring av psoriasis*	utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<u>Timolol-maleat øyedråper</u>				systemisk lupus erythematosus,	myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	<u>Cosopt uten konserveringsmiddel</u>			urolithiasis		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	<u>Timolol-maleat øyedråper</u>				Peyronies sykdom*, nedsatt libido	seksuell dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Dorzolamid-hydroklorid øyedråper</u>		asteni/fatigue*			
	<u>Timolol-maleat øyedråper</u>			asteni/fatigue*		

*Disse bivirkningene ble også sett for Cosopt (med konserveringsmiddel) etter markedsføring.

**Ytterligere bivirkninger er sett med oftalmiske betablokkere og kan potensielt oppstå med Cosopt uten konserveringsmiddel.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen data fra mennesker med hensyn til overdosering ved uhell eller forsettlig inntak av Cosopt med konserveringsmiddel eller Cosopt uten konserveringsmiddel.

Symptomer

Det har vært rapportert om utilsiktet overdosering med timololmaleat øyedråper som resulterte i systemisk virkning tilsvarende den som ses med systemiske betablokkere, slik som svimmelhet, hodepine, kortpustethet, bradykardi, bronkospasme og hjertestans. De mest alminnelige tegn og symptomer ved overdosering med dorzolamid er elektrolyttforstyrrelser, utvikling av acidose og mulige virkninger på sentralnervesystemet.

Informasjon om overdosering av dorzolamidhydroklorid hos mennesker, tatt bevisst eller ved et uhell, er begrenset. Søvnighet er rapportert når dorzolamidhydroklorid er tatt oralt. Ved lokalbehandling er følgende rapportert: kvalme, svimmelhet, hodepine, fatigue, unormale drømmer og dysfagi.

Behandling

Behandlingen bør være symptomatisk og støttende. Serumelektrolyttnivå (særlig kalium) og pH-nivå i blodet bør monitoreres. Undersøkelser har vist at timolol ikke fjernes lett ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Glaukommidler og miotika, betablokkere, timolol, kombinasjoner, ATC-kode: S01E D51

Virkningsmekanisme

COSOPT sine består av to virkestoff: dorzolamidhydroklorid og timololmaleat. Hver av de to virkestoffene nedsetter forhøyet intraokulært trykk ved å redusere kammervannsekresjonen, men ved forskjellige virkningsmekanismer.

Dorzolamidhydroklorid er en potent hemmer av human karboanhydrase II. Hemming av karboanhydrase i øyets ciliære prosesser reduserer kammervannsekresjonen, antagelig ved å redusere dannelsen av bikarbonationer med påfølgende reduksjon i natrium- og væsketransport. Timololmaleat er en ikke-selektiv betablokker. Den eksakte virkningsmekanismen for timololmaleat med hensyn til reduksjon av intraokulært trykk er foreløpig ikke klarlagt, men en fluoresceinstudie og tonografistudier antyder at hovedeffekten kan relateres til redusert produksjon av kammervann. I noen studier ble imidlertid en svak bedring av drenasje også observert. Kombinasjonen av disse to virkestoffene fører til en ytterligere reduksjon av det intraokulære trykket (IOP) sammenlignet med virkestoffene gitt hver for seg.

Etter topikal administrasjon reduserer COSOPT sine forhøyet intraokulært trykket enten det er forbundet med glaukom eller ikke. Forhøyet intraokulært trykk er en risikofaktor i patogenesen ved optisk nerveskade og tap av synsfelt ved glaukom. Dette legemidlet reduserer det intraokulære trykket uten de vanlige miotiske bivirkningene som nattblindhet, akkomodasjonsspasmer og pupillesammentrekning.

Farmakodynamiske effekter

Kliniske effekter

I kliniske studier med en varighet opp til 15 måneder hos pasienter med glaukom eller okulær hypertensjon der kombinasjonsbehandling ble ansett som egnet, ble den IOP-reduserende effekten av Cosopt (med konserveringsmiddel) gitt 2 ganger daglig (morgen og kveld) sammenlignet med 0,5 % timolol og 2,0 % dorzolamid gitt hver for seg og gitt samtidig. Både ubehandlede pasienter og

pasienter som var utilstrekkelig kontrollert med timolol som monoterapi deltok. De fleste pasientene ble behandlet med topikal betablokker som monoterapi før inklusjon i studien. I en analyse av de kombinerte studiene var den IOP-reduserende effekten av Cosopt (med konserveringsmiddel) 2 ganger daglig større enn den ved monoterapi med enten 2 % dorzolamid 3 ganger daglig eller 0,5 % timolol 2 ganger daglig. Den IOP-reduserende virkningen av Cosopt (med konserveringsmiddel) 2 ganger daglig var den samme som ved samtidig behandling med dorzolamid 2 ganger daglig og timolol 2 ganger daglig. Den IOP-reduserende virkningen av Cosopt (med konserveringsmiddel) 2 ganger daglig ble vist ved forskjellige tidspunkter i løpet av dagen, og denne virkningen holdt seg ved langtidsbehandling.

En dobbeltblindet parallellgruppestudie med aktiv behandlingskontroll med 261 pasienter med forhøyet intraokulært trykk (IOP) ≥ 22 mmHg i det ene eller begge øyet/øynene, viste at Cosopt uten konserveringsmiddel tilsvarende IOP-senkende effekt som Cosopt med konserveringsmiddel. Sikkerhetsprofilen til Cosopt uten konserveringsmiddel tilsvarte den til Cosopt med konserveringsmiddel.

Pediatrik populasjon

Det er gjennomført en 3-måneders kontrollert studie med primært mål å dokumentere sikkerheten av 2 % dorzolamidhydroklorid øyedråper hos barn under 6 år. I en åpen fase av studien ble Cosopt (med konserveringsmiddel) gitt til 30 pasienter mellom 2 og 6 år med utilstrekkelig kontrollert IOP ved bruk av dorzolamid eller timolol som monoterapi. Effekt hos disse pasientene er ikke fastslått. I denne begrensede pasientgruppen ble administrering av Cosopt (med konserveringsmiddel) 2 ganger daglig generelt godt tolerert. 19 pasienter fullførte behandlingen, og 11 pasienter avsluttet behandlingen på grunn av kirurgisk inngrep, endring i medikamentell behandling eller andre årsaker.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Dorzolamidhydroklorid

I motsetning til karboanhydrasehemmere gitt oralt, fører topikal administrering av dorzolamidhydroklorid til at legemidlet virker direkte på øyet ved betydelig lavere doser og derfor med mindre systemisk eksponering. I kliniske studier resulterte dette i en reduksjon i IOP uten syre-baseforstyrrelser eller endringer i elektrolyttforhold, som ses for perorale karboanhydrasehemmere.

Etter topikal administrering når dorzolamid også systemisk sirkulasjon. For å vurdere potensialet for systemisk karboanhydrasehemming som følge av topikal administrering, ble konsentrasjonen av virkestoff og metabolitter i røde blodlegemer og plasma, samt karboanhydrasehemming i røde blodlegemer målt. Etter vedvarende bruk akkumuleres dorzolamid i røde blodlegemer på grunn av selektiv binding til CA-II, mens ekstremt lave konsentrasjoner av fritt virkestoff i plasma opprettholdes. Modersubstansen omdannes til en enkel N-desetylm metabolitt, som hemmer CA-II i mindre grad enn modersubstansen, men i tillegg hemmer et mindre aktivt isoenzym (CA-I). Metabolitten akkumuleres også i røde blodlegemer, hvor den primært bindes til CA-I. Dorzolamid bindes moderat til plasmaproteiner (ca. 33 %). Dorzolamid utskilles primært uforandret i urinen. Metabolitten utskilles også i urinen. Når behandlingen stoppes, skilles dorzolamid ikke-lineært ut av røde blodlegemer, noe som resulterer i et raskt fall i konsentrasjonen av virkestoffet i starten, etterfulgt av en mer langsom eliminasjonsfase med en halveringstid på omkring fire måneder.

Når dorzolamid ble gitt oralt for å simulere den maksimale systemiske eksponeringen etter langvarig topikal administrasjon i øyet, ble steady-state nådd innen 13 uker. Ved steady-state var det nesten ikke fritt virkestoff eller metabolitt i plasma, og CA-hemming i røde blodlegemer var mindre enn det som antas å være nødvendig for å oppnå en farmakologisk effekt på nyrefunksjonen eller respirasjon. Lignende farmakokinetiske resultater ble observert etter vedvarende topikal administrering av dorzolamidhydroklorid. Noen eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatininclearance 30-60 ml/minutt) hadde imidlertid høyere metabolittkonsentrasjoner i røde blodlegemer, men det var ingen relevante forskjeller i karboanhydrasehemming og ingen klinisk signifikante systemiske bivirkninger som kunne knyttes direkte til dette funnet.

Timololmaleat

Den systemiske eksponeringen for timolol ble bestemt i en studie hvor plasmakonsentrasjonen av virkestoff ble målt hos 6 personer etter administrering av 0,5 % timololmaleat øyedråper 2 ganger daglig. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon var 0,46 ng/ml etter morgendosen og 0,35 ng/ml etter kveldsdosen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den okulære og systemiske sikkerhetsprofilen for hvert av virkestoffene er godt kjent.

Dorzolamid

Hos kaniner som fikk dorzolamid i doser som var toksiske for mordyret og forbundet med metabolsk acidose, ble det sett misdannelser i ryggvirvlene hos avkommet.

Timolol

Det er ikke vist noen teratogen effekt i dyrestudier.

Det er heller ikke sett noen okulære bivirkninger hos dyr behandlet topikalt med dorzolamidhydroklorid og timololmaleat øyedråper eller med dorzolamidhydroklorid og timololmaleat gitt samtidig. Det ble ikke vist potensiell mutagen effekt i *in vitro* og *in vivo*-studier med hver av virkestoffene. Derfor forventes det ingen signifikant risiko for sikkerhet hos mennesker med terapeutiske doser av COSOPT sine.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hydroksyetylcellulose
Mannitol
Natriumsitrat
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.
Etter åpning av beholderen: 2 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml oppløsning i en hvit LDPE-flaske med hvit HDPE Novelia-tut og blå silikonventil, og med en hvit, forseglet HDPE-skrukork.

Pakningsstørrelser:

Pakninger med 1, 2 eller 3 flaske(r) (med 10 ml) i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

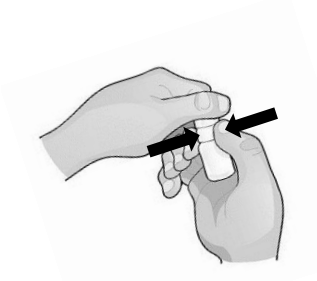
Bruksanvisning

Før drypping av øyedråpene:

- Vask hendene før du åpner flasken.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at forseglingen på flaskehalsen er brutt før du har tatt flasken i bruk.
- Første gang du bruker flasken, før du drypper en dråpe i øyet, skal du øve på å bruke flasken ved å klemme langsomt på den til det kommer ut en dråpe et annet sted enn i øyet.
- Når du føler deg trygg på at du kan dryppe én dråpe av gangen, velg den stillingen som er mest behagelig for deg for drypping av dråpene (du kan sitte, ligge på ryggen eller stå foran et speil).
- Hver gang du åpner en ny flaske, drypp én dråpe som du kaster, for å klargjøre flasken.

Drypping:

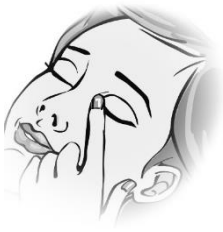
1. Hold i flasken rett nedenfor korken og vri korken for å åpne flasken. For å unngå å forurense oppløsningen, skal du ikke la flasketuppen berøre noe.



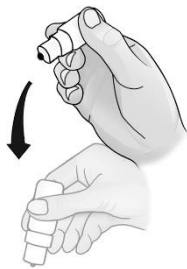
2. Bøy hodet bakover og hold flasken over øyet.
3. Trekk nedre øyelokk ned og se opp. Klem forsiktig midt på flasken og la en dråpe falle ned i øyet. Vær oppmerksom på at det kan gå noen få sekunder fra du klemmer til dråpen kommer ut. Ikke klem for hardt.



4. Lukk øyet og press en finger mot indre øyekrok i ca. 2 minutter. Dette bidrar til å hindre at legemidlet spres til resten av kroppen.



5. Gjenta instruksjon 2–4 for å dryppe en dråpe i det andre øyet, dersom legen har sagt at du skal gjøre det. Noen ganger er det bare nødvendig å behandle ett øye, og legen vil informere om dette gjelder deg og hvilket øye som trenger behandling.
6. Etter bruk og før du setter på korken, skal flasken ristes nedover en gang, uten at dråpespissen berøres. Dette for å fjerne eventuelle rester av væske fra tuppen, som er nødvendig for å sikre at dråpene kommer ut slik de skal ved neste drypping.



7. Tørk av eventuelt overskudd av oppløsning på huden rundt øyet.
8. På slutten av legemidlets holdbarhet på 2 måneder etter åpning, vil det være igjen litt COSOPT sine i flasken. Ikke forsøk å bruke legemidlet som er igjen i flasken etter at du har fullført behandlingskuren. Bruk ikke øyedråpene i mer enn 2 måneder etter åpning av flasken.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11651

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. september 2018

Dato for siste fornyelse: 26. mars 2023

10. OPPDATERINGSDATO

19.04.2023