

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cosopt 20 mg/ml + 5 mg/ml øyedråper, oppløsning med konserveringsmiddel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoff med kjent effekt:

1 ml øyedråper, oppløsning inneholder 0,075 mg benzalkoniumklorid og 1 dråpe inneholder ca. 0,002 mg benzalkoniumklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Øyedråper, oppløsning.

Klar, fargeløs til nesten fargeløs, lett viskøs oppløsning, med en pH mellom 5,5 og 5,8, og en osmolalitet på 242-323 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen er 1 dråpe Cosopt i (konjunktivalsekken til) det angrepne øyet (øynene) 2 ganger daglig.

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

Pasientene bør instrueres i å vaske hendene før bruk og unngå berøring av øyet eller områdene rundt øyet med avdryingsspissen.

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 informasjon om sikkerhet hos barn ≥ 2 og < 6 år, se 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.

Se pkt. 6.6 for bruksanvisning.

4.3 Kontraindikasjoner

Cosopt er kontraindisert hos pasienter med:

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

Dette er basert på de enkelte komponentene 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 de samme typer kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger som ses ved systemisk bruk av betablokkere oppstå. Forekomsten av systemiske bivirkninger etter topikal administrasjon i øyet er lavere enn for systemisk administrasjon. For å redusere systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2.

Hjerteforstyrrelser

Hos pasienter med kardiovaskulær sykdom (for eksempel koronar hjertesykdom, Prinzmetal angina og hjertesvikt) og hypotensjon bør behandling med betablokkere vurderes kritisk, og bruk av andre aktive substanser 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 førstegrads hjerteblokk.

Vaskulære sykdommer

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 innhold av betablokkere.

Cosopt bør brukes med forsiktighet hos pasienter med mild/moderat kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og kun hvis potensiell nytte er større enn potensiell risiko.

Leverinsuffisiens

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

Immunologi og overfølsomhet

Som andre øyedråper, kan Cosopt 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 Cosopt. Hvis slike reaksjoner oppstår, bør seponering av behandlingen overveies.

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

Andre betablokkere

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 betaadrenerge midler 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.

Sykdommer i kornea

Betablokkere til bruk i øyet kan medføre tørre øyne. Pasienter med korneaskader/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 myastenia gravis.

Tilleggs effekt av karboanhydrasehemmere

Behandling med karboanhydrasehemmere er forbundet med urolitiasis som et resultat av syre-baseforstyrrelser, spesielt hos pasienter med renal calculi i anamnesen. Det er ikke observert syre-baseforstyrrelser med Cosopt, men enkelte tilfeller av urolitiasis er rapportert. Fordi Cosopt

inneholder en lokal karboanhydrasehemmer som absorberes systemisk, kan pasienter med renal calculi i anamnesen ha økt risiko for urolitiasis ved bruk av Cosopt.

Andre

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

Pasienter med lave endotelcelletall og/eller tidligere defekter på kornea, har økt potensial for å utvikle hornhinneødem. Det bør utvises forsiktighet ved forskrivning av Cosopt til disse pasientene.

Tilfeller av koroidal avløsning er rapportert ved bruk av midler som hemmer kammervannsproduksjonen (for eksempel timolol, acetazolamid) etter grå stær-operasjoner.

Som ved bruk av andre anti-glaukommidler er det hos noen pasienter rapportert redusert respons på timololmaleat ved 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 initial stabilisering.

Benzalkoniumklorid

Benzalkoniumklorid er rapportert å forårsake øyeirritasjon, symptomer på tørre øyne og kan påvirke tårefilmen og hornhinnen. Benzalkoniumklorid skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med tørre øyne og pasienter der det er risiko for sykdom på hornhinnen. Pasienter bør følges opp regelmessig ved langvarig bruk.

Kontaktlinsebruk

Cosopt inneholder benzalkoniumklorid som konserveringsmiddel. Kontaktlinser skal fjernes før drypping, og ikke gjeninnsettes før etter tidligst 15 minutter. Benzalkoniumklorid kan gi misfarging av myke kontaktlinser.

Pediatrisk populasjon

Se pkt. 5.1.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Spesifikke interaksjonsstudier med andre legemidler har ikke blitt utført med Cosopt.

I kliniske studier ble Cosopt 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 additive effekter og utvikling av hypotensjon og/eller utpreget bradykardi når betablokkerende øyedråper gis sammen med perorale kalsiumantagonister, katekolamintappende legemidler eller betablokkere, antiarytmika (inkludert amiodaron), digitalisglykosider, parasympatomimetika, guanethidin, narkotiske stoffer og monoaminoksydase (MAO) hemmere.

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

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

Betablokkere kan øke den hypoglykemiske effekten av antidiabetika.

Orale betablokkere kan forverre tilbakefalls-hypertensjon som kan oppstå ved seponering av klonidin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Cosopt bør ikke brukes ved graviditet.

Dorzolamid

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

Timolol

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

Epidemiologiske studier har ikke vist teratogene effekter, men viser en risiko for intrauterin vekstretardasjon når betablokkere administreres oralt. I tillegg er tegn og symptomer på betablokade (for eksempel bradykardi, hypotensjon, respiratoriske forstyrrelser og hypoglykemi) observert hos nyfødte hvor betablokkere har vært administrert frem til fødsel. Hvis Cosopt 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. Dorzolamid gitt til diende rotter har gitt redusert vektøkning hos avkommet. Betablokkere går over i morsmelk. Imidlertid gir de terapeutiske dosene av timolol i øyedråper sannsynligvis ikke tilstrekkelige mengder i brystmelk til å gi kliniske symptomer på betablokade hos barnet. For å redusere systemisk absorpsjon, se pkt. 4.2. Hvis behandling med Cosopt 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 har vært konsistente med de som tidligere er rapportert for 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 dobbelblind studie med gjentatt dosering har Cosopt uten konserveringsmiddel vist seg å ha lignende bivirkninger som Cosopt med konserveringsmiddel.

Som andre legemidler som brukes i øynene, absorberes timolol over i systemisk sirkulasjon. Dette kan gi liknende bivirkninger som de som er observert når betablokkere tas systemisk. Forekomsten av systemiske bivirkninger etter topikal administrasjon i øyet er lavere enn når legemidlene tas systemisk.

Bivirkningene som er listet opp nedenfor inkluderer reaksjoner som er sett innenfor klassen betablokkere til bruk i øyet.

Følgende bivirkninger er rapportert for Cosopt 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 utifra tilgjengelige data)].

Organklasse-system (MedDRA)	Formulering	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Cosopt**				tegn og symptomer på systemiske allergiske reaksjoner, inkludert angioødem, urtikaria, pruritus, utslett, anafylaksi	
	Timolol-maleat øyedråper				tegn og symptomer på systemiske allergiske reaksjoner, inkludert angioødem, urtikaria, lokalisert og generalisert utslett, anafylaksi	pruritus
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	Timolol-maleat øyedråper					hypoglykemi
Psykiatriske lidelser	Timolol-maleat øyedråper			depresjon*	insomnia*, mareritt*, hukommelsestap	hallusinasjon
Nevrologiske sykdommer	Dorzolamid-hydroklorid øyedråper		hodepine*		svimmelhet*, parestesier*	
	Timolol-maleat øyedråper		hodepine*	svimmelhet*, synkope*	parestesier*, økning i tegn og symptomer på myasthenia gravis, cerebrovaskulær hendelse*, cerebral ischemi	
Øyesykdommer	Cosopt**	svie og brennende følelse	konjunktival injeksjon, tåkesyn, korneal erosjon, okulær kløe, tåreflod			
	Dorzolamid-		øyelokk-	iridosyklitt*	irritasjon med	følelse av å ha

Organklasse-system (MedDRA)	Formulering	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
	hydroklorid øyedråper		inflammasjon*, øyelokk-irritasjon*		rødhet*, smerte*, belegg på øyelokkene*, forbigående nærsynthet (forsvant ved seponering)*, korneaødem*, okulær hypotoni*, koroidal avløsning etter grå stær-operasjon*	fremmedlegeme i øyet
	Timolol-maleat øyedråper		tegn og symptomer på okulær irritasjon inkludert blefaritt*, keratitt*, nedsatt korneal 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, korneal erosjon
Sykdommer i øre og labyrint	Timolol-maleat øyedråper				tinnitus*	
Hjerte-sykdommer	Timolol-maleat øyedråper			bradykardi*	brystsmerter*, hjertebank *, ødem*, arytmi*, kongestiv hjertesvikt*, hjertestans*, hjerteblokk	AV-blokk, hjertesvikt
	Dorzolamid-hydroklorid øyedråper					palpitasjoner, takykardi
Karsykdommer	Dorzolamid-hydroklorid øyedråper					hypertensjon
	Timolol-maleat øyedråper				hypotensjon*, klaudikasjon, Raynaud's fenomen*, kalde hender og føtter*	
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum	Cosopt**		sinusitt		kortpustethet, respirasjonsstans, rhinitt, sjelden bronkospasme	
	Dorzolamid-hydroklorid øyedråper				epistaksis*	dyspné
	Timolol-maleat øyedråper			dyspné*	bronkospasme (hovedsakelig hos pasienter med tidligere	

Organklasse-system (MedDRA)	Formulering	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
					bronkospastisk sykdom)*, respirasjonsstans, hoste*	
Gastro-intestinale sykdommer	Cosopt**	Smaksforandringer				
	Dorzolamid-hydroklorid øyedråper		kvalme*		irritasjon i halsen, munntørrehet*	
	Timolol-maleat øyedråper			kvalme*, dyspepsi*	diaré, munntørrehet*	smaksforandringer, magesmerter, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Cosopt**				kontaktdermatitt, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse	
	Dorzolamid-hydroklorid øyedråper				utslett*	
	Timolol-maleat øyedråper				hårfall*, psoriasislignende utslett eller forverring av psoriasis*	utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Timolol-maleat øyedråper				systemisk lupus erythematosus,	myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier	Cosopt**			urolitiasis		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Timolol-maleat øyedråper				Peyronies sykdom*, nedsatt libido*	seksuell dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Dorzolamid-hydroklorid øyedråper		asteni/tretthet*			
	Timolol-maleat øyedråper			asteni/tretthet*		

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

** Bivirkningen ble observert for Cosopt både med og uten konserveringsmiddel.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemiddelet 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.

Laboratorieresultater

Cosopt (med konserveringsmiddel) er i kliniske studier ikke forbundet med noen klinisk signifikante elektrolyttforstyrrelser.

4.9 Overdosering

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

Symptomer

Det har vært rapportert om utilsiktet overdose med timololmaleat øyedråper som resulterte i systemisk virkning tilsvarende den som ses ved systemiske beta-adrenerge blokkerende midler, slik som svimmelhet, hodepine, kortpustethet, bradykardi, bronkospasme og hjertestans. De mest alminnelige tegn og symptomer ved overdoser med dorzolamid er elektrolytt-forstyrrelser, utvikling av acidose og mulige virkninger på sentralnervesystemet.

Informasjon om human overdose av dorzolamidhydroklorid tatt bevisst eller ved et uhell, er begrenset. Søvnighet er rapportert når dorzolamidhydroklorid er tatt oralt. Ved lokalbehandling er følgende rapportert: kvalme, svimmelhet, hodepine, tretthet, 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 er dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Cosopt består av to komponenter: dorzolamidhydroklorid og timololmaleat. Hver av de to komponentene nedsetter forhøyet intraokulært trykk ved å redusere kammervæskesekresjonen, men ved forskjellige virkningsmekanismer.

Dorzolamidhydroklorid er en potent hemmer av human karboanhydrase II. Hemming av karboanhydrase i øyets ciliære prosesser reduserer kammervæskesekresjonen, antagelig ved å nedsette dannelsen av bikarbonationer med etterfølgende reduksjon i natrium og væsketransport. Timololmaleat er en ikke-selektiv adrenerg betablokker. Den eksakte virkemekanismen 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 drenering også observert. Kombinering av disse to midlene fører til en ytterligere reduksjon av det intraokulære trykket (IOP) sammenlignet med de enkelte komponenter gitt alene.

Etter topikal administrasjon reduserer Cosopt forhøyet intraokulært trykk 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. Cosopt reduserer det intraokulære trykket uten de sedvanlige miotiske bivirkningene som nattblindhet, akkomodasjonsspasmer og pupillkonstriksjon.

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 gitt 2 ganger daglig (morgen og kveld) sammenlignet med individuell og samtidig administrert 0,5 % timolol og 2,0 % dorzolamid. Både ubehandlede pasienter og pasienter som var utilstrekkelig kontrollert på timolol monoterapi deltok. De fleste pasientene ble behandlet med topikal betablokker monoterapi før inklusjon i studien. I en analyse av de kombinerte studiene var den IOP-reduserende effekten av Cosopt 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 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 2 ganger daglig ble vist ved forskjellige tidspunkter i løpet av dagen, og denne virkningen holdt seg ved langtidsbehandling.

En kontrollert, parallell, dobbelt-blind studie med aktiv behandling av 261 pasienter med forhøyet intraokulært trykk (IOP) ≥ 22 mmHg i det ene eller begge øyet/øynene, viste at Cosopt uten konserveringsmiddel senket IOP med en effekt svarende til effekten av Cosopt. Sikkerhetsprofilen til Cosopt uten konserveringsmiddel tilsvarte den til Cosopt.

Pediatrisk populasjon

Det er gjennomført en 3 måneder lang 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 gitt til 30 pasienter mellom 2 og 6 år med utilstrekkelig kontrollert IOP ved bruk av dorzolamid eller timolol alene. Effekt hos disse pasientene er ikke fastslått. I denne begrensede pasientgruppen ble administrering av Cosopt 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 gir derfor mindre systemisk eksponering. I kliniske studier resulterte dette i en reduksjon i IOP uten syre-baseforstyrrelser eller endringer i elektrolytt karakteristika, 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. Morsubstansen omdannes til en enkel N-desetylmetabolitt, som hemmer CA-II i mindre grad enn morsubstansen, 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 initialt, fulgt av en mer langsam eliminasjonsfase med en halveringstid på omkring fire måneder.

Når dorzolamid ble gitt oralt for å simulere den maksimale systemiske eksponeringen etter lang tids 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/min) 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 aktiv substans ble målt hos 6 personer etter administrering av 0,5 % timololmaleat øyedråper 2 ganger daglig. Gjennomsnittlig peak plasmakonsentrasjonen var 0,46 ng/ml etter morgendosen og 0,35 ng/ml etter kveldsdosen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den okulære og systemiske sikkerhetsprofilen for de individuelle komponentene 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 komponentene. Derfor forventes det ingen signifikant risiko for human sikkerhet med terapeutiske doser av Cosopt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Benzalkoniumklorid
Hydroksyetylcellulose
Mannitol (E421)
Natriumsitrat (E331)
Natriumhydroksid (E524) til pH-justering
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Cosopt bør ikke brukes lenger enn 28 dager etter at flasken er åpnet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevar flasken i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flasken inneholder 5 ml oppløsning.

Hvit gjennomsiktig, low density polyetylenflaske med gjennomsiktig avdryingsspiss og hvit hette.

Bevis for at flasken ikke har vært åpnet gis ved en forseglingsremse på flaskeetiketten.

Pakningsstørrelser:

1 x 5 ml (en 5 ml flaske)

3 x 5 ml (tre 5 ml flasker)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Bruksanvisning

Pasientene bør få informasjon om korrekt bruk av flaskene.

1. Vask hendene.
2. Åpne flasken. Vær spesielt forsiktig slik at du unngår berøring av øyet, huden rundt øyet eller fingrene med avdryingsspissen.
3. Bøy hodet bakover og hold flasken opp ned over øyet.
4. Trekk nedre øyelokk ned og se opp. Klem forsiktig på flasken og la en dråpe falle ned i rommet mellom nedre øyelokk og øyet.
5. Lukk øyet og trykk på indre øyekrok med en finger i ca. to minutter. 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.
6. Gjenta punkt 3 til 5 for det andre øyet hvis forskrevet av legen.
7. Sett hetten på flasken og skru den tett til.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

97-4128

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02.02. 1999

Dato for siste fornyelse: 02.12. 2010

10. OPPDATERINGSDATO

28.02.2023