

 12. april 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cosopt Multi Ukonserveret (Orifarm), øjendråber, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

09794

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cosopt Multi Ukonserveret

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml indeholder 22,26 mg dorzolamidhydrochlorid svarende til 20 mg dorzolamid og 6,83 mg timololmaleat svarende til 5 mg timolol.

1 dråbe (ca. 0,03 ml) indeholder ca. 0,6 mg dorzolamid og 0,15 mg timolol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Øjendråber, opløsning (Orifarm)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Cosopt Multi Ukonserveret er indiceret til behandling af forhøjet intraokulært tryk (IOP) hos patienter med åbenvinklet glaukom eller pseudoeksfoliativt glaukom, når topisk beta-blokker monoterapi ikke er sufficient.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosis er en dråbe Cosopt Multi Ukonserveret (i konjunktivalsækken) i de(t) berørte øje/øjne to gange daglig.

Hvis et andet topisk oftalmologisk præparat anvendes, bør Cosopt Multi Ukonserveret og det andet præparat administreres med mindst 10 minutters mellemrum.

Dette lægemiddel er en steril opløsning, som ikke indeholder konserveringsmiddel.

Patienterne bør instrueres i at vaske deres hænder før brug og undgå at berøre øjet eller øjenomgivelserne med beholderen, da dette kan skade øjet (se brugsvejledningen).

Patienterne bør også instrueres i, at øjendråber, hvis de håndteres forkert, kan blive kontamineret af almindelige bakterier, som vides at kunne forårsage øjeninfektioner. Alvorlige skader på øjet og efterfølgende tab af synet kan blive resultatet af anvendelse af kontaminerede opløsninger.

*Pædiatrisk population*

Virkning hos børn er ikke klarlagt.

Sikkerhed hos børn under 2 år er ikke klarlagt.

De foreliggende data om sikkerhed hos børn ≥ 2 år og < 6 år er beskrevet i pkt. 5.1.

Administration

Når der anvendes nasolacrimal okklusion, eller når øjenlågene lukkes i 2 minutter, reduceres den systemiske absorption. Dette kan resultere i et fald i systemiske bivirkninger og en stigning i lokal aktivitet.

Patienterne bør informeres om den korrekte håndtering af flerdosisbeholderen. Se pkt. 6.6 vedrørende brugsvejledninger.

**4.3 Kontraindikationer**

Cosopt Multi Ukonserveret er kontraindiceret til patienter med:

* reaktiv luftvejssygdom, herunderastma bronkiale eller astma bronkiale i anamnesen, eller svær, kronisk, obstruktiv lungesygdom
* sinus bradykardi, syg sinus-syndrom, sinoatrialt blok, atrioventrikulært blok grad II eller III, der ikke kontrolleres af pacemaker, inkompenseret hjerteinsufficiens, kardiogent shock
* svær nyreinsufficiens (kreatinin-clearance < 30 ml/min) eller hyperkloræmisk acidose
* overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Ovennævnte er baseret på de enkelte komponenter og er ikke unikt for kombinationen.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Kardiovaskulære/respiratoriske reaktioner

Ligesom andre topisk administrerede oftalmologiske lægemidler, absorberes timolol systemisk. På grund af det beta-adrenerge indholdsstof, timolol, kan de samme typer kardiovaskulære, pulmonale og andre bivirkninger, som ses ved systemiske beta-blokkere, forekomme. Incidensen af systemiske bivirkninger efter topisk oftalmologisk administration er lavere end ved systemisk administration. For reduktion af systemisk absorption, se pkt. 4.2.

*Hjertesygdomme*

Hos patienter med kardiovaskulære sygdomme (f.eks. koronar hjertesygdom, Prinzmetals angina og hjertesvigt) og patienter i hypotensionsbehandling bør behandling med beta-blokkere vurderes kritisk, og behandling med andre aktive substanser bør overvejes. Patienter med kardiovaskulære sygdomme bør monitoreres for tegn på forværring af disse sygdomme og for bivirkninger.

På grund af deres negative effekt på overledningstiden bør beta-blokkere kun gives med forsigtighed til patienter med hjerteblok af første grad.

*Vaskulære sygdomme*

Patienter med svære perifere kredsløbsforstyrrelser/-sygdomme (dvs. svære former for Raynauds sygdom eller Raynauds syndrom) bør behandles med forsigtighed.

*Respiratoriske sygdomme*

Respiratoriske reaktioner, herunder dødsfald på grund af bronkospasmer hos patienter med astma, er blevet rapporteret efter administration af visse oftalmologiske beta-blokkere.

Cosopt Multi Ukonserveret bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let/moderat kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), og kun hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

Leverinsufficiens

Dette lægemiddel er ikke undersøgt hos patienter med leverinsufficiens og bør derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Immunologi og overfølsomhed

Som andre topisk applicerede oftalmologiske midler, kan dorzolamid absorberes systemisk. Dorzolamid indeholder en sulfonamidgruppe, som også forekommer i sulfonamider. Derfor kan samme type af bivirkninger, der ses ved systemisk administration af sulfonamider, opstå ved topisk applikation, herunder alvorlige reaktioner såsom Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Hvis der opstår tegn på alvorlige reaktioner eller overfølsomhed, seponeres brugen af dette produkt.

Lokale bivirkninger i øjnene svarende til dem, der er rapporteret i forbindelse med brug af dorzolamidhydrochlorid øjendråber, er set ved brug af dette lægemiddel. Hvis sådanne reaktioner forekommer, bør det overvejes at seponere behandling med Cosopt Multi Ukonserveret.

Patienter, som tager beta-blokkere, og har atopi eller svære anafylaktiske reaktioner på forskellige allergener i anamnesen, kan være mere reaktive over for gentagen eksponering for sådanne allergener og responderer muligvis ikke på den adrenalindosis, der sædvanligvis bruges til at behandle anafylaktiske reaktioner.

Samtidig behandling

Effekten på det intraokulære tryk eller de kendte virkninger ved systemisk beta-blokade kan blive forstærket, når timolol gives til patienter, der allerede behandles med en systemisk beta-blokker. Reaktionerne hos disse patienter bør observeres nøje. Brugen af to topikale beta-adrenerge blokkere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af dorzolamid og orale carboanhydrasehæmmere anbefales ikke.

Seponering af behandling

Som med systemiske beta-blokkere bør afbrydelse af behandling foregå gradvist, hvis seponering af oftalmologisk timolol er nødvendig hos patienter med koronar hjertesygdom.

Yderligere effekt af beta-blokade

*Hypoglykæmi/diabetes*

Beta-blokkere bør anvendes med forsigtighed hos patienter med spontan hypoglykæmi eller til patienter med labil diabetes, idet beta-blokkere kan maskere tegn og symptomer på akut hypoglykæmi.

Beta-blokkere kan også maskere tegn på hyperthyreoidisme. Pludselig seponering af behandling med beta-blokkere kan forværre symptomerne.

*Korneale sygdomme*

Oftalmologiske beta-blokkere kanfremkalde tørhed i øjnene. Patienter med korneale sygdomme bør behandles med forsigtighed.

*Anæstesi ved kirurgi*

Beta-blokerende oftalmologiske præparater kan blokere systemiske beta-agonistiske virkninger af f.eks. adrenalin. Anæstesiologen bør informeres, når patienten får timolol.

Behandling med beta-blokkere kan forværre symptomerne på myasthenia gravis.

Yderligere effekt af carboanhydrasehæmning

Behandling med orale carboanhydrasehæmmere har været forbundet med urolithiasis, som et resultat af syre-baseforstyrrelser, især hos patienter med tidligere calculus renis i anamnesen. Skønt der ikke er set syre-baseforstyrrelser med Cosopt (konserveret formulering), er urolithiasis sjældent rapporteret. Da Cosopt Multi Ukonserveret indeholder en topisk carboanhydrasehæmmer, som absorberes systemisk, kan patienter med tidligere calculus renis i anamnesen have en øget risiko for urolithiasis, mens dette lægemiddel anvendes.

*Andre*

Behandling af patienter med akut snævervinklet glaukom kræver terapeutiske interventioner udover okulære hypotensive lægemidler. Dette lægemiddel har ikke været undersøgt hos patienter med akut snævervinklet glaukom.

Der er rapporteret kornealt ødem og irreversibel korneal dekompensation hos patienter med allerede eksisterende kronisk korneadefekt og/eller intraokulær operation i anamnesen under behandling med dorzolamid. Der er øget risiko for udvikling af kornealt ødem. Der bør udvises forsigtighed ved ordination af Cosopt Multi Ukonserveret til denne gruppe patienter.

Der er rapporteret choroidalløsning ved administration af kammervæskehæmmende behandling (f.eks. timolol, acetazolamid) efter trabekulektomi.

Som ved brug af andre antiglaukommidler er der hos nogle patienter rapporteret formindsket respons på oftalmologisk timololmaleat efter langvarig behandling. Imidlertid er der i kliniske studier, hvor 164 patienter er fulgt i mindst 3 år, ikke set nogen signifikant forskel i det gennemsnitlige intraokulære tryk efter initial stabilisering.

Patienter med kontaktallergi over for sølv i anamnesen bør ikke anvende dette lægemiddel, da dispenserede dråber kan indeholde spor af sølv fra beholderen.

Anvendelse af kontaktlinser

Dette lægemiddel er ikke undersøgt hos patienter, som anvender kontaktlinser.

Pædiatrisk population

Se pkt. 5.1.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med Cosopt Multi Ukonserveret.

I kliniske studier har dette lægemiddel i enkeltdosisbeholderen, uden tegn på bivirkninger, været brugt samtidig med følgende systemiske lægemiddelstoffer: ACE-hæmmere, calciumkanalblokkere, diuretika, non-steroide antiinflammatorika, herunder acetylsalicylsyre og hormoner (f.eks. østrogen, insulin og thyroxin).

Der er mulighed for additive virkninger, der kan medføre hypotension og/eller udtalt bradykardi, ved samtidig administration af oftalmologiske beta-blokkere og orale calciumkanalblokkere, katekolamin-depleterende lægemidler eller beta-adrenerge blokerende lægemidler, antiarytmika (herunder amiodaron), digitalisglycosider, parasympatomimetika, guanethidin, narkotika eller monoaminooxidase (MAO)-hæmmere.

Forstærket systemisk beta-blokade (f.eks. nedsat hjertefrekvens, depression) har været rapporteret under kombineret behandling med CYP2D6-hæmmer (f.eks. quinidin, fluoxetin, paroxetin) og timolol.

Skønt Cosopt (konserveret formulering) alene har en lille eller ingen effekt på pupilstørrelsen, er mydriasis som følge af samtidig brug af oftalmologiske beta-blokkere og adrenalin lejlighedsvis rapporteret.

Beta-blokkere kan øge den hypoglykæmiske virkning af antidiabetika.

Orale beta-adrenerge blokerende lægemidler kan forværre den tilbagevenden hypertension, som kan opstå efter seponering af clonidin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Cosopt Multi Ukonserveret bør ikke anvendes under graviditet.

*Dorzolamid*

Der foreligger ikke tilstrækkelige kliniske data for gravide kvinder, der har fået dorzolamid. Hos kaninafkom havde dorzolamid teratogenetisk virkning, når moderen fik toksiske doser dorzolamid (se pkt. 5.3).

*Timolol*

Der foreligger ikke tilstrækkelige data for brug af timolol hos gravide kvinder. Timolol bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2.

Epidemiologiske studier har ikke vist misdannelser, men viser en risiko for intrauterin væksthæmning, når beta-blokkere administreres oralt. Desuden har tegn og symptomer på betablokade (f.eks. bradykardi, hypotension, åndenød og hypoglykæmi) været observeret hos nyfødte, når beta-blokkere har været administreret frem til fødselstidspunktet. Hvis dette lægemiddel administreres frem til fødslen, skal den nyfødte overvåges nøje i de første levedage.

Amning

Det vides ikke, om dorzolamid udskilles i modermælk. Hos diegivende rotter, der fik dorzolamid, sås der formindsket vægtøgning hos afkommet. Beta-blokkere udskilles i modermælk.

Ved terapeutiske doser af timolol som øjendråber er det dog ikke sandsynligt, at tilstrækkelige mængder vil være til stede i modermælken til at forårsage kliniske symptomer på betablokade hos spædbarnet. For at reducere den systemiske absorption, se pkt. 4.2. Hvis behandling med Cosopt Multi Ukonserveret er påkrævet, anbefales amning ikke.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Mulige bivirkninger såsom sløret synkan påvirke visse patienters evne til at køre bil og/eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

I kliniske studier med Cosopt (ukonserveret formulering) i enkeltdosisbeholderen har bivirkningerne har været i overensstemmelse med dem, der har været rapporteret for Cosopt (konserveret formulering), dorzolamidhydrochlorid og/eller timololmaleat.

1.035 patienter har været behandlet med Cosopt (konserveret formulering) i kliniske studier. Ca. 2,4 % af patienterne afbrød behandlingen med Cosopt (konserveret formulering) på grund af lokale okulære bivirkninger; ca. 1,2 % af alle patienter afbrød behandlingen på grund af lokale bivirkninger fremkaldt af allergi eller overfølsomhed (såsom øjenlågsinflammation og konjunktivitis).

I et dobbeltblindet, sammenlignende studie med gentagne doser var sikkerhedsprofilen for Cosopt (ukonserveret formulering) den samme som for Cosopt (konserveret formulering).

Som andre topisk administrerede oftalmologiske lægemidler, absorberes timolol i det systemiske kredsløb. Dette kan forårsage bivirkninger, som ses ved systemiske beta-blokkere. Forekomsten af systemiske bivirkninger efter topisk administration er lavere end ved systemisk administration.

Følgende bivirkninger er rapporteret med Cosopt (ukonserveret formulering) eller et af de aktive indholdsstoffer, enten under kliniske studier eller efter markedsføring:

Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000). Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan­klasse (MedDRA)** | **Formulering** | **Meget****almindelig** | **Almindelig** | **Ikke****almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt\*\*** |
| **Immunsystemet** | Cosopt ukonserveret formulering |  |  |  | tegn og symptomer på systemiske allergiske reaktioner herunder angioødem, urticaria, pruritus, udslæt, anafylaksi |  |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | tegn og symptomer på allergiske reaktioner herunder angioødem, urticaria, lokal og generaliseret udslæt, anafylaksi | pruritus |
| **Metabolisme og ernæring** | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  |  | Hypogly­kæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | depression\* | insomni\*, mareridt\*, hukommel­sestab | hallucination |
| **Nervesystemet** | Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  | hovedpine\* |  | Svimmel­hed\*, paræstesi\* |  |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  | hovedpine\* | svimmelhed\*, synkope\* | paræstesi\*, stigning i tegn og symptomer på myasthenia gravis, nedsat libido\*, cerebrovas­kulær hændelse\*, cerebral iskæmi |  |
| **Øjne** | Cosopt ukonserveret formulering | brænden og svien | konjunktival injektion, sløret syn, korneal erosion, øjenkløe, tåreflåd |  |  |  |
| Dorzolamid­hydrochlorid øjendråber, opløsning |  | Øjenlågsin­flamma­tion\*, øjenlågsirritation\* | iridocyclitis\* | irritation herunder rødme\*, smerte\*, skorpedan­nelse på øjenlågene\*, forbigående myopi (som resolverer ved seponering), kornealt ødem\*, okulær hypotoni\*, choroidal­løsning (efter filtrationskirurgi)\* | følelse af fremmedlegeme i øjet |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  | tegn og symptomer på okulær irritation, herunder blefaritis\*, keratitis\*, nedsat følsomhed i cornea, og tørre øjne\*  | Synsforstyrrel­ser, herunder refraktive ændringer (i nogle tilfælde pga. seponering af miotisk behandling)\* | ptose, diplopi, choroidal­løsning efter filtrationskirurgi\* (se pkt. 4.4)  | kløe, tåreflåd, rødme, sløret syn, korneal erosion |
| **Øre og labyrint** | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | tinnitus\* |  |
| **Hjerte** | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | bradykardi\* | Brystsmer­ter\*, palpitationer\*, ødemer\*, arytmi\*, kongestivt hjertesvigt\*, hjertestop\*, hjerteblok | Atrioven­trikulær blok, hjertesvigt |
| Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  |  | Palpitationer, takykardi |
| **Vaskulære sygdomme** | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | Hypoten­sion\*, klaudikation, Raynaud's fænomen\*, kolde hænder og fødder\* |  |
| Dorzolamidhydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  |  | hypertension |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Cosopt ukonserveret formulering |  | sinusitis |  | åndenød, respirationssvigt, rhinitis, sjældent bronkospasmer  |  |
| Dorzolamid­hydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  | epistaxis\* | dyspnø |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | dyspnø\* | Bronkospasmer (fortrinsvis hos patienter med eksisterende bronkospastisk sygdom)\*, respirations­svigt, hoste\* |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Cosopt ukonserveret formulering | dysgeusi |  |  |  |  |
| Dorzolamid­hydrochlorid øjendråber, opløsning |  | kvalme\* |  | Halsirrita­tion, tør mund\* |  |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | kvalme\*, dyspepsi\* | diarré, tør mund\*,  | dysgeusi, mavesmerter, opkastning |
| **Hud og subkutane væv** | Cosopt ukonserveret formulering |  |  |  | Kontaktder­matitis, Stevens-Johnson's syndrom, toksisk epidermal nekrolyse |  |
| Dorzolamid­hydrochlorid øjendråber, opløsning |  |  |  | udslæt\* |  |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | alopecia\*, psoriasislignende udslæt eller forværring af psoriasis\* | hududslæt |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | systemisk lupus erythematosus | myalgi |
| **Nyrer og urinveje** | Cosopt ukonserveret formulering |  |  | urolithiasis |  |  |
| **Det reproduktive system og mammae** | Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  |  | Peyronies sygdom\*, nedsat libido | seksuel dysfunk­tion |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Dorzolamid­hydrochlorid øjendråber, opløsning |  | asteni/træt­hed\* |  |  |  |
| Timololmaleat øjendråber, opløsning |  |  | asteni/træthed\* |  |  |

\* Disse bivirkninger blev også observeret for Cosopt (konserveret formulering) efter markedsføring.

\*\* Yderligere bivirkninger set med oftalmologiske beta-blokkere, som potentielt kan forekomme med Cosopt (ukonserveret formulering).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der findes ingen data fra mennesker med hensyn til overdosering ved uheld eller forsætlig indtagelse af Cosopt konserveret eller Cosopt ukonserveret formulering.

Symptomer

Der har været rapporter om utilsigtet overdosering med timololmaleat-øjendråber resulterende i systemiske virkninger svarende til dem, der ses ved systemisk beta-adrenerge blokerende lægemidler, såsom svimmelhed, hovedpine, kortåndethed, bradykardi, bronkospasme og hjertestop. De mest almindelige tegn og symptomer på overdosering med dorzolamid er elektrolytforstyrrelser, udvikling af acidotisk tilstand og mulige indvirkninger på centralnervesystemet.

Der findes kun begrænset information vedrørende utilsigtet eller tilsigtet human overdosering med dorzolamidhydrochlorid. Der er rapporteret somnolens ved oral indtagelse. Ved topisk anvendelse er følgende rapporteret: kvalme, svimmelhed, hovedpine, træthed, abnorme drømme og dysfagi.

Behandling

Behandling bør være symptomatisk og understøttende. Serumelektrolytniveauerne (især kalium) og blod-pH-niveau bør monitoreres. Studier har vist, at timolol ikke er umiddelbart dialyserbart.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiglaukompræparater og miotika, beta receptorblokerende øjenmidler, timolkombinationer, ATC-kode: S01ED51.

Virkningsmekanisme

Cosopt Multi Ukonserveret består af to komponenter: Dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat. Hver af de to komponenter nedsætter forhøjet intraokulært tryk ved at reducere kammervæskesekretionen, men ved forskellige virkningsmekanismer.

Dorzolamidhydrochlorid er en potent hæmmer af human carboanhydrase II. Hæmning af carboanhydrase i øjets ciliare processer nedsætter kammervæskesekretionen, antagelig ved at nedsætte dannelsen af bicarbonat-ioner med efterfølgende reduktion i natrium- og væsketransport. Timololmaleat er en non-selektiv adrenerg beta-blokker. Timololmaleats præcise virkningsmekanisme i forbindelse med reduktion af intraokulært tryk er ikke helt klarlagt endnu. Et fluorescinstudie og tonografistudier indikerer dog, at den dominerende faktor kan være relateret til reduceret væskedannelse. Der er imidlertid set en lille stigning i *out-flow* i nogle studier. Den kombinerede effekt af disse to midler resulterer i en yderligere reduktion af det intraokulære tryk (IOP) sammenlignet med de enkelte komponenter administreret alene.

Efter topisk administration reducerer Cosopt Multi Ukonserveret forhøjet intraokulært tryk, uanset om det er associeret med glaukom eller ej. Forhøjet intraokulært tryk er en betydningsfuld risikofaktor for patogenesen af synsnerveødelæggelse og tab af synsfelt i forbindelse med glaukom. Lægemidlet reducerer det intraokulære tryk uden de sædvanlige miotiske bivirkninger, såsom natteblindhed, akkomodationsspasme og pupilkonstriktion.

Farmakodynamisk virkning

*Kliniske virkninger*

Der er udført studier af op til 15 måneders varighed med henblik på at sammenligne den IOP-reducerende virkning af Cosopt (konserveret formulering) administreret to gange daglig (morgen og aften) med individuelt og samtidigt administreret 0,5 % timolol og 2,0 % dorzolamid hos patienter med glaukom eller okulær hypertension, hvor samtidig behandling i studiet ansås for passende. Dette omfattede både ubehandlede patienter og patienter, der var inadækvat kontrolleret med timololmonoterapi. Størstedelen af patienterne blev behandlet med topisk beta-blokkermonoterapi inden inklusion i studiet. I en analyse i de kombinerede studier var den IOP-reducerende virkning af Cosopt (konserveret formulering) administreret to gange daglig større end den ved monoterapi med enten 2 % dorzolamid administreret tre gange daglig eller 0,5 % timolol administreret to gange daglig. Den IOP-reducerende virkning af Cosopt (konserveret formulering) administreret to gange daglig var den samme som ved samtidig behandling med dorzolamid administreret to gange daglig og timolol administreret to gange daglig. Den IOP-reducerende virkning af Cosopt (konserveret formulering) administreret to gange daglig blev, ved måling på forskellige tidspunkter, demonstreret på forskellige tidspunkter gennem hele dagen, og denne virkning blev bibeholdt ved langtidsbehandling.

I et aktivt-behandlingkontrolleret, parallelt, dobbeltblindet studie med 261 patienter med forhøjet intraokulært tryk ≥ 22 mmHg i et eller begge øjne havde Cosopt (ukonserveret formulering) en IOP-reducerende virkning svarende til den der ses hos Cosopt (konserveret formulering). Sikkerhedsprofilen for Cosopt ukonserveret formulering er den samme som for Cosopt konserveret formulering.

Pædiatrisk population

Der er udført et 3-måneders kontrolleret studie med det primære formål at dokumentere sikkerheden af 2 % dorzolamidhydrochlorid øjendråber til børn under 6 år. I dette studie fik 30 patienter < 6 år og ≥ 2 år, hvis IOP ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med monoterapi med dorzolamid eller timolol, Cosopt (konserveret formulering) i en åben fase. Der er ikke påvist effekt hos disse patienter. I denne lille gruppe af patienter var administration af Cosopt (konserveret formulering) 2 gange daglig generelt veltolereret hos 19 patienter, der fuldførte behandlingsperioden, og 11 patienter ophørte med behandling på grund af operation, ændring i medicinering eller af andre grunde.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Dorzolamidhydrochlorid

Til forskel fra orale carboanhydrasehæmmere, tillader topisk administration af dorzolamidhydrochlorid lægemiddelstoffet at udøve dets virkning direkte på øjet ved betydeligt lavere doser og derfor med ringere systemisk påvirkning. I kliniske studier resulterede dette i en reduktion i IOP uden de syre-base-forstyrrelser eller elektrolytændringer, som er karakteristiske for orale carboanhydrasehæmmere.

Administreret topisk optages dorzolamid i det systemiske kredsløb. For at kunne vurdere potentialet for systemisk carboanhydrasehæmning efter topisk administration måltes lægemiddelstof- og metabolitkoncentrationer i erytrocytter og plasma samt carboanhydrasehæmning i erytrocytter. Dorzolamid akkumuleres i erytrocytter ved kronisk dosering som et resultat af selektiv binding til CA-II, mens ekstremt lave koncentrationer af frit lægemiddelstof opretholdes i plasma. Moderstoffet danner en enkelt N-desethyl metabolit, som mindre potent end moderproduktet inhiberer CA-II, men som også hæmmer et mindre aktivt isoenzym (CA-I). Metabolitten akkumuleres også i erytrocytter, hvor den primært bindes til CA-I. Dorzolamid bindes moderat til plasmaproteiner (ca. 33 %). Dorzolamid udskilles primært uforandret i urinen; metabolitten udskilles også i urinen. Efter endt dosering udvaskes dorzolamid af erytrocytter non-lineært, hvilket initialt resulterer i et hurtigt fald i lægemiddelstofkoncentrationen, fulgt af en mere langsom eliminationsfase med en halveringstid på omkring fire måneder.

Når dorzolamid blev givet oralt for at simulere den maksimale systemiske påvirkning efter langvarig topisk administration i øjet, blev steady state nået inden for 13 uger. Ved steady state var der næsten intet frit aktivt stof eller metabolit i plasma. CA-hæmning i erytrocytter var mindre end det, som antages at være nødvendigt for at opnå en farmakologisk effekt på nyrefunktionen eller vejrtrækningen. Tilsvarende farmakokinetiske resultater blev observeret efter kronisk topisk administration af dorzolamidhydrochlorid. Imidlertid havde nogle ældre patienter med nedsat nyrefunktion (anslået kreatininclearance 30-60 ml/min) højere metabolitkoncentrationer i erytrocytter, men ingen betydningsfuld forskel i carboanhydrasehæmning, og ingen klinisk signifikante systemiske bivirkninger kunne direkte henføres til dette fund.

Timololmaleat

I et studie af plasmalægemiddelkoncentrationen hos 6 forsøgspersoner blev den systemiske påvirkning af timolol målt efter topisk administration af timololmaleat øjendråber 0,5 % 2 gange daglig. Den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration var 0,46 ng/ml efter morgendosering og 0,35 ng/ml efter eftermiddagsdosering.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Den okulære og systemiske sikkerhedsprofil af de individuelle komponenter er velundersøgt.

Dorzolamid

Hos kaninafkom blev der observeret misdannelser af hvirvellegemer, når moderen fik toksiske doser af dorzolamid, hvilket resulterede i metabolisk acidose.

Timolol

Dyrestudier har ikke vist teratogen virkning.

Derudover er der ikke set okulære bivirkninger hos dyr behandlet med topisk dorzolamidhydrochlorid- og timololmaleatøjendråber eller med samtidig administreret dorzolamidhydrochlorid og timololmaleat. *In vitro-* og *in vivo*-studier med hver af komponenterne afslørede ikke mutagent potentiale.Derfor forventes der ingen signifikant risiko for human sikkerhed med terapeutiske doser af Cosopt Multi Ukonserveret.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hydroxyethylcellulose

Mannitol

Natriumcitrat

Natriumhydroxid til pH-justering

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter første anbrud af beholderen: 2 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

10 ml opløsning i en hvid LDPE-flaske med en hvid Novelia HDPE-dyse og blå silikoneventil og med en hvid anbrudssikret HDPE-skruehætte, i æske.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**Brugsvejledning**

**Før inddrypning af øjendråberne**

* Vask hænderne før du åbner flasken.
* Du må ikke bruge lægemidlet, hvis du opdager, at sikkerhedsforsegling på flaskehalsen er brudt, før flasken tages i brug første gang.
* Når du bruger flasken for første gang, skal du først øve dig i at bruge den, før du drypper en dråbe i øjet. Hold flasken væk fra øjet, og klem forsigtigt på flasken, så der kommer én dråbe ud.
* Når du er sikker på, at du kan levere én dråbe ad gangen, skal du vælge den position, du finder mest behagelig til inddrypning af dråberne (du kan sidde ned, ligge på ryggen eller stå foran et spejl).
* Hver gang du åbner en ny flaske, skal du starte med at kassere den første dråbe.

**Inddrypning**

1. Hold på flasken lige under hætten, og drej hætten for at åbne flasken. For at undgå forurening af opløsningen må flaskens spids ikke komme i berøring med noget.

2. Læg hovedet tilbage, og hold flasken over øjet.

3. Træk ned i det nederste øjenlåg og kig op. Tryk forsigtigt på flaskens midte og lad én dråbe falde ned i øjet. Vær opmærksom på, at der kan gå et par sekunder fra der trykkes på flasken, til dråben kommer ud. Lad være med at trykke for hårdt.



4. Luk øjet og tryk fingeren mod øjenkrogen i ca. 2 minutter. Dette er med til at forhindre, at lægemidlet kommer ud i resten af kroppen.



5. Gentag trin 2-4 for at inddryppe en dråbe i det andet øje, hvis lægen har sagt, at begge øjne skal behandles. Nogle gange er det kun det ene øje, der skal behandles, og hvis dette gælder for dig, vil lægen fortælle dig, hvilket øje der skal behandles.

6. Efter brug og før hætten påsættes, skal flasken rysten én gang nedad, uden at dråbespidsen berøres, for at fjerne eventuel overskydende opløsning fra spidsen. Dette er nødvendigt for at sikre levering af efterfølgende dråber.



7. Tør eventuel overskydende opløsning af huden omkring øjet.

8. Når lægemidlets holdbarhed udløber 2 måneder efter det er taget i brug, vil der være noget Cosopt Multi Ukonserveret tilbage i flasken. Forsøg ikke at bruge det overskydende lægemiddel, der er tilbage i flasken, efter du har afsluttet behandlingen. Brug ikke øjendråberne i mere end 2 måneder efter den første åbning af flasken.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68203

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. september 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

12. april 2023