

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cosopt 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 22,26 mg Dorzolamidhydrochlorid entsprechend 20 mg Dorzolamid und 6,83 mg Timololmaleat entsprechend 5 mg Timolol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Augentropfenlösung enthält 0,075 mg Benzalkoniumchlorid und 1 Tropfen enthält ungefähr 0,002 mg Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Klare, farblose bis annähernd farblose, leicht visköse Lösung, mit einem pH-Wert zwischen 5,5 und 5,8 und einer Osmolalität von 242-323 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Indiziert zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder Pseudoexfoliationsglaukom, wenn eine topische Monotherapie mit einem Betablocker nicht ausreicht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung beträgt zweimal täglich einen Tropfen Cosopt in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.

Wird ein weiteres Arzneimittel am Auge verabreicht, sollten Cosopt und das andere Arzneimittel in einem Abstand von mindestens 10 Minuten appliziert werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihre Hände vor Anwendung zu waschen und eine Berührung der Tropferspitze des Behältnisses mit dem Auge und der Umgebung der Augen zu vermeiden.

Die Patienten sollten auch darauf hingewiesen werden, dass Augentropfen bei nicht ordnungsgemäßer Handhabung durch Bakterien kontaminiert werden können, was zu Augeninfektionen führen kann. Schwere Schädigungen des Auges und ein daraus resultierender Verlust des Sehvermögens können die Folge der Anwendung kontaminierter Augentropfen sein.

Die Patienten sollten über die korrekte Handhabung der Flaschen informiert werden.

Art der Anwendung

1. Waschen Sie sich die Hände
2. Öffnen Sie die Flasche. Achten Sie besonders darauf, dass die Tropferspitze der Flasche Ihr Auge, die Haut um Ihr Auge oder Ihre Finger nicht berührt.
3. Neigen Sie den Kopf nach hinten und halten Sie die Flasche über Ihr Auge.
4. Ziehen Sie das untere Augenlid nach unten und schauen Sie nach oben. Halten Sie die Flasche fest und drücken Sie sie vorsichtig auf die abgeflachten Seiten der Flasche und lassen Sie einen Tropfen zwischen das untere Augenlid und das Auge fallen.
5. Schließen Sie das Auge und drücken Sie mit dem Finger für etwa zwei Minuten auf den inneren Augenwinkel. Durch das Abdrücken des Tränenkanals oder das Schließen des Augenlides für 2 Minuten wird die systemische Resorption verringert. Dies kann zu einem Rückgang der systemischen Nebenwirkungen und einem Anstieg der lokalen Arzneimittelwirkung führen.
6. Wiederholen Sie die Anweisungen 3 - 5, für das andere Auge, wenn Ihr Arzt dies angewiesen hat.
7. Setzen Sie die Kappe wieder auf und verschließen Sie die Flasche fest.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten ist bisher noch nicht erwiesen.

Die Sicherheit bei pädiatrischen Patienten unter 2 Jahren wurde nicht nachgewiesen (für Informationen zur Sicherheit bei pädiatrischen Patienten ≥ 2 und < 6 Jahre, siehe Abschnitt 5.1).

4.3 Gegenanzeigen

Cosopt ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- reaktiver Atemwegserkrankung, einschließlich Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese sowie schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, Sinuatrialem Block, AV-Block II. oder III. Grades ohne Schrittmacher-Kontrolle, symptomatischer Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock
- schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder hyperchlorämischer Azidose
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Die oben genannten Angaben beziehen sich auf die Wirksubstanzen und sind nicht auf die Kombination beschränkt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiovaskuläre- / Atemwegsreaktionen

Wie andere lokal am Auge angewendete Arzneimittel wird Timolol systemisch aufgenommen. Aufgrund des Beta-Rezeptorblocker-Bestandteils Timolol können dieselben kardiovaskulären, pulmonalen oder anderen unerwünschten Reaktionen wie unter systemischer Therapie mit Betablockern auftreten. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen nach topischer Anwendung am Auge ist geringer als die nach systemischer Anwendung. Hinweise zur Verringerung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Herzkrankungen:

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronarer Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzversagen) und gleichzeitiger blutdrucksenkender Therapie mit Betablockern sollten sorgfältig untersucht werden, wobei eine Therapie mit anderen Wirkstoffen zu erwägen ist. Patienten mit

kardiovaskulären Erkrankungen sollten auf Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen und auf Nebenwirkungen hin beobachtet werden.

Aufgrund der negativen Wirkung auf die Überleitungszeit sollten Betablocker nur mit Vorsicht an Patienten mit einer Erregungsleitungsstörung des Herzens (AV-Block, atrioventrikulärer Block) I. Grades gegeben werden.

Gefäßkrankungen:

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen (z. B. schweren Formen der Raynaud-Krankheit oder des Raynaud-Syndroms) sind mit Vorsicht zu behandeln.

Atemwegserkrankungen:

Bei Patienten mit Asthma wurde nach der Anwendung einiger Betablocker-Augentropfen über Reaktionen an den Atemwegen einschließlich Tod infolge von Bronchospasmus berichtet.

Bei Patienten mit leichter/mäßiger chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) sollte Cosopt mit Vorsicht und nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Leberfunktionsstörungen

Dieses Arzneimittel wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht geprüft und sollte daher bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Immunologie und Überempfindlichkeit

Wie andere lokal am Auge verwendete Arzneimittel kann dieses Arzneimittel systemisch aufgenommen werden. Dorzolamid enthält eine Sulfonamidgruppe, die auch bei Sulfonamiden vorhanden ist. Daher können bei topischer Anwendung dieselben Nebenwirkungen wie unter systemischer Therapie mit Sulfonamiden auftreten, einschließlich schwerwiegender Reaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse. Wenn Anzeichen schwerwiegender Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, ist dieses Präparat abzusetzen.

Unter diesem Arzneimittel wurden ähnliche lokale Nebenwirkungen am Auge beobachtet wie unter Dorzolamidhydrochlorid. Bei Auftreten solcher Reaktionen, sollte ein Abbruch der Therapie mit diesem Arzneimittel erwogen werden.

Patienten, bei denen anamnestisch eine Atopie oder eine schwerwiegende anaphylaktische Reaktion auf verschiedene Allergene bekannt ist, können unter einer Therapie mit Betablockern heftiger als normal auf die wiederholte Exposition gegenüber solchen Allergenen reagieren und sprechen möglicherweise nicht auf die übliche Adrenalinlösung zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen an.

Begleittherapie

Die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Betablockade können potenziert werden, wenn Timolol zusätzlich zu einem systemischen Betablocker angewendet wird. Das Ansprechen dieser Patienten ist sorgfältig zu überwachen. Die Anwendung von zwei topischen Betablockern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Dorzolamid und oralen Carboanhydrasehemmern wird nicht empfohlen.

Absetzen der Therapie

Wie bei systemischen Betablockern sollte, wenn bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ein Absetzen von Timolol-Augentropfen erforderlich wird, die Therapie schrittweise abgesetzt werden.

Zusätzliche Wirkungen einer Betablockade

Hypoglykämie/Diabetes:

Betablocker sind bei Patienten mit einem Risiko für spontane Hypoglykämien oder Patienten mit einem labilen Diabetes mit Vorsicht einzusetzen, da Betablocker Zeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie verschleiern können.

Betablocker können ebenfalls die Symptome einer Schilddrüsenüberfunktion verschleiern. Das abrupte Absetzen einer Betablockertherapie kann eine Verschlimmerung der Symptome herbeiführen.

Erkrankungen der Hornhaut:

Augentropfen, die Betablocker enthalten, können zu Trockenheit der Augen führen. Patienten mit Erkrankungen der Hornhaut sind mit Vorsicht zu behandeln.

Anästhesie bei Operationen:

Ophthalmologische Präparate, die Betablocker enthalten, können systemische beta-agonistische Wirkungen z. B. von Adrenalin blockieren. Der Anästhesist sollte über eine Timolol-Therapie des Patienten informiert werden.

Die Therapie mit Betablockern kann die Symptome einer Myasthenia gravis verstärken.

Zusätzliche Wirkungen einer Carboanhydrasehemmung

Die Therapie mit oralen Carboanhydrasehemmern wurde mit einer Urolithiasis als Folge von Störungen des Säure-Basen-Haushaltes, insbesondere bei Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen in Zusammenhang gebracht. Obwohl keine Störungen des Säure-Basen-Haushaltes unter diesem Arzneimittel beobachtet wurden, wurde gelegentlich über Urolithiasis berichtet. Da Cosopt einen topischen Carboanhydrasehemmer enthält, der systemisch resorbiert wird, kann bei Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen ein erhöhtes Risiko für eine Urolithiasis während der Anwendung dieses Arzneimittels bestehen.

Sonstiges

Die Therapie von Patienten mit akutem Winkelblockglaukom erfordert außer augeninnendrucksenkenden Arzneimitteln zusätzliche therapeutische Maßnahmen. Dieses Arzneimittel wurde bei Patienten mit akutem Winkelblockglaukom nicht geprüft.

Korneaödeme und irreversible Korneadekompensation wurden während der Anwendung mit Dorzolamid bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Korneaschäden und/oder chirurgischen intraokulären Eingriffen in der Anamnese berichtet.

Patienten mit einer dünnen Endothelschicht haben ein erhöhtes Risiko, ein Hornhautödem zu entwickeln. Wenn Cosopt solchen Patienten verordnet wird, sind Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

Nach fistulierenden Operationen wurde nach Anwendung von Arzneimitteln, die die Kammerwasserproduktion hemmen (z.B. Timolol, Acetazolamid), über Aderhautabhebung berichtet.

Wie bei der Anwendung anderer Antiglaukomatosa wurde bei einigen Patienten über ein vermindertes Ansprechen auf Timololmaleat-Augentropfen nach längerer Therapie berichtet. Jedoch wurden in klinischen Studien, in denen 164 Patienten mindestens 3 Jahre lang untersucht wurden, nach der Ersteinstellung keine wesentlichen Veränderungen des mittleren Augeninnendrucks beobachtet.

Benzalkoniumchlorid

Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Es sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden. Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

Verwendung von Kontaktlinsen

Cosopt enthält Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung herauszunehmen und erst mindestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen. Benzalkoniumchlorid kann zur Verfärbung weicher Kontaktlinsen führen.

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 5.1.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gezielte Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden mit Cosopt nicht durchgeführt.

In klinischen Studien wurde dieses Arzneimittel gleichzeitig mit den folgenden systemischen Arzneimitteln ohne Auftreten von Wechselwirkungen angewendet: ACE-Hemmer, Kalziumkanalblocker, Diuretika, nicht steroidale antiinflammatorische Arzneimittel einschließlich Acetylsalicylsäure sowie Hormone (z.B. Östrogen, Insulin, Thyroxin).

Es kann zu einer Wirkungsverstärkung und damit zu einer Hypotonie und/oder einer deutlichen Bradykardie kommen, wenn Augentropfen, die Betablocker enthalten, zusammen mit oralen Kalziumkanalblockern, katecholaminspeicherentleerenden Arzneimitteln oder Betarezeptorenblockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika, Guanethidin, Narkotika und Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern verabreicht werden.

Eine verstärkte systemische Betablockade (z. B. verminderte Herzfrequenz, Depressionen) wurde während der gleichzeitigen Behandlung mit CYP2D6-Hemmern (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

Obwohl Cosopt allein eine geringe oder keine Wirkung auf die Pupillenweite hat, wurde gelegentlich über eine Mydriasis bei gleichzeitiger Anwendung von Augentropfen, die Betablocker enthalten, und Adrenalin (Epinephrin) berichtet.

Betablocker können die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika verstärken.

Orale Betablocker können eine Blutdruckerhöhung, wie sie nach dem Absetzen von Clonidin als Folge von Rebound-Effekten auftreten kann, verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Cosopt darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Dorzolamid

Ausreichende klinische Daten bei exponierten Schwangeren sind nicht verfügbar. Bei Kaninchen führte Dorzolamid unter maternotoxischen Dosen zu teratogenen Effekten (siehe Abschnitt 5.3).

Timolol

Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Timolol bei schwangeren Frauen vor. Timolol sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist. Hinweise zur Verringerung der systemischen Resorption siehe unter Abschnitt 4.2.

Epidemiologische Studien zeigten keine Missbildungen, aber ein Risiko für eine intrauterine Wachstumsverzögerung, wenn Betablocker oral gegeben wurden. Zusätzlich wurden Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atemnot, und Hypoglykämie) bei den Neugeborenen beobachtet, wenn die Betablocker bis zur Geburt angewendet wurden. Wurde dieses Arzneimittel bis zur Entbindung eingenommen, musste das Neugeborene während der ersten Lebensstage sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid in die Muttermilch übertritt. Bei säugenden Ratten, die Dorzolamid erhielten, wurde bei den Jungtieren eine geringere Zunahme des Körpergewichts beobachtet. Betablocker gehen in die Muttermilch über. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass bei therapeutischen Dosen von Timolol-Augentropfen ausreichende Mengen in die Muttermilch übergehen, um klinische Symptome einer Betablockade beim Säugling hervorzurufen. Hinweise zur Verringerung der systemischen Resorption siehe unter Abschnitt 4.2.

Ist die Behandlung mit Cosopt erforderlich, wird Stillen nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Mögliche Nebenwirkungen, wie verschwommenes Sehen können die Verkehrstüchtigkeit und/oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien entsprachen die für Cosopt beobachteten Nebenwirkungen denen, die schon vorher unter Dorzolamidhydrochlorid und/oder Timololmaleat berichtet worden waren.

Im Rahmen von klinischen Studien wurden 1.035 Patienten mit Cosopt behandelt. Ungefähr 2,4% aller Patienten brachen die Behandlung mit diesem Arzneimittel aufgrund lokaler okulärer Nebenwirkungen ab, ungefähr 1,2% aller Patienten brachen aufgrund von lokalen Nebenwirkungen ab, die auf eine Allergie oder Überempfindlichkeit hindeuteten (wie z.B. Lidentzündung und Konjunktivitis).

Wie andere lokal am Auge angewendete Arzneimittel wird Timolol systemisch aufgenommen. Dabei kann es zu ähnlichen Nebenwirkungen wie unter systemischer Therapie mit Betablockern kommen. Die Häufigkeit systemischer Nebenwirkungen nach topischer Anwendung am Auge ist geringer als die nach systemischer Anwendung.

Über folgende Nebenwirkungen von Cosopt oder einem seiner Bestandteile wurde entweder in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet:

[Sehr häufig: ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) und Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), *Nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)]

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Dar- reichungs- form	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht be- kannt**
Erkrankungen des	Cosopt				Anzeichen und Symptome von systemischen allergischen	

Immunsystems					Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Exanthem, Anaphylaxie	
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				Anzeichen und Symptome von systemischen allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, lokalisierendes und generalisiertes Exanthem, Anaphylaxie	Pruritus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung					Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung			Depression*	Schlaflosigkeit*, Alpträume*, Gedächtnisverlust	Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems	Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen, Lösung		Kopfschmerzen*		Benommenheit/Schwindel*, Parästhesien*	
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung		Kopfschmerzen*	Benommenheit/Schwindel*, Synkope*	Parästhesien*, Verstärkung der Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, Verminderung der Libido*, zerebrovaskulärer Insult*, zerebrale Ischämie	
Augenerkrankungen	Cosopt	Brennen und Stechen	konjunktivale Injektion, verschwommenes Sehen, Hornhauterosion, Jucken der Augen, Tränen			
	Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen, Lösung		Lidenzündung*, Lidreizung*	Iridozyklitis*	Reizungen z. B. Rötung*, Schmerzen*, Krustenbildung an den Augenlidern*, transitorische Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie	Fremdkörpergefühl im Auge

					zurückbildete), Hornhautödem*, okuläre Hypotonie*, Aderhautab- hebung (nach fistulierender Operation)*	
	Timololmaleat- Augentropfen, Lösung		Anzeichen und Symptome von Reizer- scheinungen an den Augen einschließlich Blepharitis*, Keratitis*, herab- gesetzte Hornhaut- sensibilität und trockene Augen*	Sehstörungen einschließlich Refraktions- änderungen (in einigen Fällen aufgrund des Absetzens einer Miotika- therapie)*	Ptosie, Diplopie, Aderhautab- hebung nach fistulierender Operation* (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaß- nahmen für die Anwendung)	Jucken, Tränen, Rötung, verschwom- menes Sehen, Hornhaut- erosion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Timololmaleat- Augentropfen, Lösung				Tinnitus*	
Herz- erkrankungen	Timololmaleat- Augentropfen, Lösung			Bradykardie*	Schmerzen im Brustbereich*, Palpitationen*, Ödem*, Arrhythmie*, Herzinsuffizienz*, Herzstillstand*, Herzblock	AV-Block, Herz- insuffizienz
	Dorzolamid- hydrochlorid- Augentropfen, Lösung					Palpitationen, Tachykardie
Gefäß- erkrankungen	Dorzolamid- hydrochlorid- Augentropfen, Lösung					Hypertonie
	Timololmaleat- Augentropfen, Lösung				Hypotonie*, Claudicatio, Raynaud- Syndrom*, kalte Hände und Füße*	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Cosopt		Sinusitis		Kurzatmigkeit, respiratorische Insuffizienz, Rhinitis, selten Bronchospasmus	
	Dorzolamid- hydrochlorid- Augentropfen, Lösung				Epistaxis*	Dyspnoe
	Timololmaleat- Augentropfen,			Dyspnoe*	Bronchospasmus (vorwiegend bei	

	Lösung				Patienten mit bereits bestehender bronchospastischer Erkrankung)*, respiratorische Insuffizienz, Husten*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Cosopt	Geschmacks-irritation				
	Dorzolamid-hydrochlorid-Augentropfen, Lösung		Übelkeit*		Reizung im Rachenbereich, trockener Mund*	
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung			Übelkeit*, Dyspepsie*	Diarrhö, trockener Mund*	Geschmacks-irritation, Schmerzen im Abdomen, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Cosopt				Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)	
	Dorzolamid-hydrochlorid-Augentropfen, Lösung				Exanthem*	
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				Alopezie*, psoriasiformes Exanthem oder Verschlechterung einer Psoriasis*	Hautaus-schlag
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				systemischer Lupus erythematodes	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Cosopt			Urolithiasis		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<u>Timololmaleat-Augentropfen</u> , Lösung				Peyronie-Krankheit*, Abnahme der Libido	sexuelle Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Dorzolamid-hydrochlorid-Augentropfen, Lösung		Schwäche/ Müdigkeit*			
	<u>Timololmaleat-Augentropfen</u> ,			Schwäche/ Müdigkeit*		

- * Diese Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung auch unter Cosopt beobachtet.
- ** Zusätzliche Nebenwirkungen wurden unter Betablocker-Augentropfen berichtet und können möglicherweise auch unter Cosopt auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,

Traisengasse 5, 1200 Wien,

ÖSTERREICH

Fax: +43 (0) 50 555 36207

<http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen beim Menschen keine Daten bezüglich Überdosierung nach versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von Cosopt vor.

Symptome

Es gibt Berichte über versehentliche Überdosierung von Timololmaleat-Augentropfen, die zu ähnlichen systemischen Wirkungen, wie sie bei systemischen Betarezeptorenblockern gesehen wurden, führten, wie z.B. Benommenheit, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Bradykardie, Bronchospasmus und Herzstillstand.

Die am häufigsten zu erwartenden objektiven und subjektiven Symptome bei Überdosierung von Dorzolamid sind Elektrolytverschiebungen, Entwicklung einer Azidose und möglicherweise Auswirkungen auf das ZNS.

Es liegen nur begrenzte Informationen hinsichtlich einer Überdosierung beim Menschen nach versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von Dorzolamidhydrochlorid vor. Nach oraler Einnahme wurde über Somnolenz berichtet. Nach topischer Anwendung wurde Folgendes berichtet: Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, abnorme Träume und Dysphagie.

Behandlung

Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Serum-Elektrolytspiegel (insbesondere Kalium) und der pH-Wert des Blutes sollten überwacht werden. Studien haben ergeben, dass Timolol nicht rasch dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel und Miotika, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, Timolol, Kombinationen, ATC Code: S01ED51.

Wirkmechanismus

Cosopt besteht aus zwei Wirkstoffen: Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat. Jeder der beiden Wirkstoffe senkt den erhöhten Augeninnendruck durch eine Verringerung der Kammerwasserproduktion, es liegen jedoch unterschiedliche Wirkmechanismen zugrunde.

Dorzolamidhydrochlorid ist ein potenter Inhibitor der menschlichen Carboanhydrase II. Die Hemmung der Carboanhydrase im Ziliarkörper des Auges verringert die Kammerwasserproduktion, vermutlich über eine Verlangsamung der Bildung von Bicarbonat-Ionen mit einer nachfolgenden Verringerung des

Natrium- und Flüssigkeitstransports. Timololmaleat ist ein nicht selektiver Betarezeptorenblocker. Der genaue Wirkungsmechanismus, über den Timololmaleat den Augeninnendruck senkt, ist derzeit noch nicht bekannt, obwohl eine Fluoreszein-Studie sowie tonographische Studien vermuten lassen, dass die Wirkung in erster Linie auf einer Verminderung der Kammerwasserproduktion beruht. In einigen Studien wurde jedoch eine leichte Verbesserung des Kammerwasserabflusses festgestellt. Der kombinierte Effekt dieser beiden Wirkstoffe führt zu einer zusätzlichen Senkung des Augeninnendrucks (IOD) verglichen mit der Verabreichung nur eines Bestandteils.

Nach topischer Applikation senkt dieses Arzneimittel den erhöhten Augeninnendruck, unabhängig davon, ob ein Glaukom besteht oder nicht. Der erhöhte Augeninnendruck ist ein Hauptrisikofaktor bei der Entstehung des Sehnervenschadens und des glaukomatösen Gesichtsfeldverlustes. Dieses Arzneimittel senkt den intraokularen Druck ohne die üblichen Nebenwirkungen von Miotika wie Nachtblindheit, Akkommodationsspasmus und Pupillenverengung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirkungen

Es wurden klinische Studien mit einer Dauer bis zu 15 Monaten durchgeführt, um die augeninnendrucksenkende Wirkung von Cosopt zweimal täglich (verabreicht morgens und beim Zubettgehen) mit der Wirkung von 0,5%-igem Timolol und 2,0%-igem Dorzolamid, alleine oder als Kombination gegeben, bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension zu vergleichen, wenn eine Kombinationstherapie in den Studien angebracht erschien. Sowohl unbehandelte Patienten als auch Patienten, die unter einer Monotherapie mit Timolol nicht adäquat eingestellt waren, wurden einbezogen. Die Mehrzahl der Patienten erhielt vor der Aufnahme in die Studie eine Monotherapie mit topischen Betablockern. Eine Analyse der kombinierten Studien zeigte, dass die augeninnendrucksenkende Wirkung von Cosopt zweimal täglich stärker als bei der Monotherapie mit entweder 2%-igem Dorzolamid dreimal täglich oder 0,5%-igem Timolol zweimal täglich. Die augeninnendrucksenkende Wirkung von Cosopt zweimal täglich war vergleichbar mit der gleichzeitigen Behandlung mit Dorzolamid zweimal täglich und Timolol zweimal täglich. Die augeninnendrucksenkende Wirkung von Cosopt zweimal täglich konnte, bei Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten über den Tag verteilt, nachgewiesen werden und dieser Effekt konnte während der Langzeitgabe aufrechterhalten werden.

Kinder und Jugendliche

Eine 3-monatige kontrollierte Studie wurde mit dem primären Ziel, die Sicherheit von 2%igen Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen bei Kindern unter 6 Jahren zu dokumentieren, durchgeführt. In dieser Studie erhielten 30 Patienten, die höchstens 6 Jahre, aber mindestens 2 Jahre alt waren und deren Augeninnendruck mit einer Dorzolamid- oder Timolol-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert war, Cosopt in einer offenen Studienphase. Die Wirksamkeit wurde bei diesen Patienten nicht nachgewiesen. Die zweimal tägliche Verabreichung von Cosopt wurde in dieser kleinen Patientengruppe, in der 19 Patienten die Behandlung abschlossen und 11 Patienten die Therapie aufgrund einer Operation, einem Wechsel der Medikation oder anderer Gründe abbrachen, im Allgemeinen gut vertragen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dorzolamidhydrochlorid

Resorption

Im Gegensatz zu oral verabreichten Carboanhydrasehemmern ermöglicht die topische Anwendung von Dorzolamidhydrochlorid eine direkte Wirkung im Auge bei einer wesentlich niedrigeren Dosis und daher geringerer systemischer Exposition. In klinischen Studien führte dies zu einer Augeninnendrucksenkung ohne Störungen des Säure-Base-Haushaltes oder die für oral verabreichten Carboanhydrasehemmer charakteristischen Elektrolytverschiebungen.

Verteilung

Nach topischer Applikation gelangt Dorzolamid in den systemischen Blutkreislauf. Zur Erfassung einer möglichen systemischen Carboanhydrasehemmung nach topischer Gabe wurden Wirkstoff- und Metabolitenkonzentrationen in den roten Blutkörperchen und im Plasma sowie die Carboanhydrasehemmung in den roten Blutkörperchen gemessen. Unter Dauertherapie reichert sich Dorzolamid in den roten Blutkörperchen als Folge der selektiven Bindung an die Carboanhydrase II (CA-II) an, während extrem niedrige Konzentrationen der freien Wirksubstanz im Plasma verbleiben.

Biotransformation und Elimination

Der Ausgangswirkstoff bildet einen einzigen N-Desethyl-Metaboliten, der die Carboanhydrase II (CA-II) nicht so wirksam wie der Ausgangswirkstoff, jedoch auch ein weniger aktives Isoenzym (CA-I) hemmt. Der Metabolit reichert sich auch in den roten Blutkörperchen an, wo er in erster Linie an CA-I bindet. Dorzolamid weist eine mäßige Plasmaproteinbindung (ca. 33 %) auf. Dorzolamid wird in erster Linie unverändert im Urin ausgeschieden; der Metabolit wird ebenfalls im Urin ausgeschieden. Nach Beendigung der Verabreichung wird Dorzolamid nicht linear aus den roten Blutkörperchen ausgewaschen, was zunächst zu einem raschen Konzentrationsabfall des Wirkstoffs, gefolgt von einer langsameren Eliminationsphase mit einer Halbwertszeit von ca. vier Monaten führt.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach oraler Gabe von Dorzolamid zur Simulation der maximalen systemischen Exposition nach Langzeitanwendung der topischen Formulierung am Auge wurde innerhalb von 13 Wochen ein Gleichgewicht ("Steady State") erreicht. Im "Steady State" waren weder freier Wirkstoff noch der Metabolit im Plasma nachweisbar; die Carboanhydrasehemmung in den roten Blutkörperchen war geringer als sie für eine pharmakologische Wirkung auf Nierenfunktion oder Atmung für notwendig erachtet wird. Vergleichbare pharmakokinetische Ergebnisse wurden nach topischer Dauertherapie mit Dorzolamid-Hydrochlorid beobachtet. Einige ältere Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (geschätzte Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min) wiesen jedoch höhere Metabolitenkonzentrationen in den roten Blutkörperchen auf, doch konnten mit diesem Befund keine wesentlichen Unterschiede in der Carboanhydrasehemmung und keine klinisch signifikanten systemischen Nebenwirkungen direkt in Verbindung gebracht werden

Timololmaleat

Linearität/Nicht-Linearität

In einer Studie zur Bestimmung der Plasmaspiegel des Wirkstoffs bei sechs Probanden, wurde die systemische Exposition von Timolol nach zweimal täglicher Gabe von 0,5 %igen Timolol-Maleat Augentropfen bestimmt. Die mittlere maximale Plasmakonzentration betrug nach der Morgendosis 0,46 ng/ml und nach der Nachmittagsdosis 0,35 ng/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das okuläre und systemische Sicherheitsprofil der einzelnen Wirkstoffe wurde gründlich untersucht.

Dorzolamid

Bei Kaninchen wurden bei Anwendung maternotoxischer Dosen in Verbindung mit einer metabolischen Azidose Missbildungen der Wirbelkörper beobachtet.

Timolol

Tierstudien zeigten keine teratogenen Effekte.

Darüber hinaus wurden bei Tieren, die topisch mit Dorzolamidhydrochlorid oder Timololmaleat-Augentropfen bzw. mit der Kombination behandelt wurden, keine Nebenwirkungen am Auge gesehen. *In vitro* und *in vivo* Studien mit den einzelnen Komponenten ergaben kein mutagenes Potential. Deshalb ist unter therapeutischen Dosen von Cosopt kein relevantes Sicherheitsrisiko für den Menschen zu erwarten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid, Hydroxyethylcellulose, Mannitol (E421), Natriumcitrat (E331), Natriumhydroxid (E524) zur pH Einstellung, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch der Flasche darf Cosopt nicht länger als 28 Tage verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel ist keine besondere Lagerungstemperatur erforderlich. Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cosopt Flasche enthält 5 ml Lösung.

Weißer durchsichtige Polyethylen Flasche von geringer Dichte mit einer transparenten Tropferspitze und einer weißen Verschlusskappe.

Das Etikett hat zur Versiegelung einen Sicherheitsstreifen.

Cosopt ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

1 x 5 ml (einzelne 5 ml Flasche)

3 x 5 ml (drei 5 ml Flaschen)

6 x 5 ml (sechs 5 ml Flaschen)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finnland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-22701

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28. August 1998 / 10. Dezember 2008

10. STAND DER INFORMATION

02.2023

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig