

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Milliliter enthält 22,26 mg Dorzolamidhydrochlorid, entsprechend 20 mg Dorzolamid und 6,83 mg Timololmaleat, entsprechend 5,0 mg Timolol.

Ein Tropfen (etwa 0,03 ml) enthält ca. 0,6 mg Dorzolamid und 0,15 mg Timolol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Klare, farblose bis fast farblose, leicht visköse Lösung, praktisch frei von sichtbaren Partikeln mit einem pH-Wert zwischen 5,5 und 5,9 und einer Osmolalität von 240 - 325 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Es ist indiziert zur Therapie eines erhöhten Augeninnendrucks bei Patienten mit Weitwinkel- oder Pseudoexfoliationsglaukom, wenn eine topische Monotherapie mit einem Betablocker nicht ausreicht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist ein Tropfen Cosopt sine multidose zweimal täglich in den Bindehautsack des /der erkrankten Auges / Augen.

Wird ein anderes topisches Augenmedikament angewendet, sind Cosopt sine multidose und das andere Präparat in einem Abstand von mindestens 10 Minuten zu applizieren.

Dieses Arzneimittel ist eine sterile Lösung, die konservierungsmittelfrei ist.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, ihre Hände vor Anwendung zu waschen und eine Berührung des Mehrdosenbehältnisses mit dem Auge und der Umgebung der Augen zu vermeiden, da dies zu Verletzungen am Auge führen könnte (siehe Art der Anwendung).

Die Patienten sind auch darauf hinzuweisen, dass es bei einem nicht einwandfreien Umgang zu einer Kontaminierung der Augenlösung mit Bakterien kommen kann, die Augeninfektionen auslösen können. Durch Verwendung kontaminierter Lösung kann es zu schweren Augenschäden und in der Folge zu einem Verlust des Augenlichts kommen.

Der Verschluss des Ductus nasolacrimalis (Tränen-Nasen-Gang) oder das Schließen der Augenlider für 2 Minuten verringert die systemische Resorption. Dies kann die systemischen Nebenwirkungen vermindern und die topische Wirkung verstärken.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit bei Kindern ist nicht erwiesen.

Die Sicherheit von Cosopt sine multidose bei Kindern im Alter von unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten zur Sicherheit bei Kindern ≥ 2 und < 6 Jahren werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Patienten müssen über die korrekte Handhabung des Mehrdosenbehältnisses informiert sein. Hinweise zur Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Cosopt sine multidose ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- reaktiven Atemwegserkrankungen, einschließlich Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese sowie schweren chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, Sinuatrialem Block, AV-Block 2. oder 3. Grades (der nicht mit einem Schrittmacher kontrolliert wird) manifester Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) oder hyperchlorämischer Azidose
- Überempfindlichkeit gegen einen der oder die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die oben gemachten Angaben beziehen sich auf die Einzelwirkstoffe und sind nicht beschränkt auf die Kombination.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiovaskuläre Reaktionen/Reaktionen der Atemwege

Wie andere topisch angewendete Arzneimittel wird Timolol systemisch aufgenommen. Aufgrund des Beta-Rezeptorblocker-Bestandteils Timolol können dieselben kardiovaskulären, pulmonalen oder anderen Nebenwirkungen 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 unter Abschnitt 4.2.

Herzerkrankungen:

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronarer Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzversagen) und gleichzeitiger blutdrucksenkender Therapie mit Betablockern müssen sorgfältig untersucht werden, wobei eine Therapie mit anderen Wirkstoffen zu erwägen ist. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen müssen auf Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen und auf Nebenwirkungen hin beobachtet werden.

Aufgrund der negativen Wirkung auf die Überleitungszeit dürfen Betablocker nur mit Vorsicht an Patienten mit einem AV-Block (atrioventrikulärer Block) I. Grades gegeben werden.

Gefäßerkrankungen:

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) soll Cosopt sine multidose mit Vorsicht und nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Leberfunktionsstörungen

Dieses Arzneimittel wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht und ist daher bei solchen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

Immunologie und Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie andere lokal am Auge verabreichten Arzneimittel kann Dorzolamid 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 sind ähnliche lokale Nebenwirkungen am Auge aufgetreten wie unter Dorzolamidhydrochlorid. Wenn solche Reaktionen auftreten, ist ein Abbruch der Therapie mit Cosopt sine multidose in Erwägung zu ziehen.

Patienten, bei denen anamnestisch eine Atopie oder anamnestisch eine schwerwiegende allergische 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

Wird die Behandlung mit Timolol-Augentropfen beendet, ist, wie bei systemischen Betablockern, bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit die Therapie schrittweise abzusetzen.

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 Hypoglykämie verschleiern können.

Betablocker können ebenfalls die Symptome einer Schilddrüsen-Überfunktion verschleiern. Das abrupte Absetzen einer Betablocker Therapie kann eine Verschlechterung 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 muss über eine Timolol-Therapie des Patienten informiert werden.

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

Zusätzliche Wirkungen einer Carboanhydrase-Hemmung

Die Therapie mit oralen Carboanhydrase-Hemmern wurde mit einer Urolithiasis als Folge von Störungen des Säure-Basen-Haushalts, insbesondere bei Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen, in Zusammenhang gebracht. Obwohl keine Störungen des Säure-Basen-Haushalts bei COSOPT (mit Konservierungsmittel) beobachtet wurden, wurde gelegentlich über Urolithiasis berichtet. Da Cosopt sine multidose einen topischen Carboanhydrase-Hemmer 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 Behandlung von Patienten mit akutem Winkelblock-Glaukom erfordert neben den Augeninnendruck-senkenden Arzneimitteln zusätzliche therapeutische Maßnahmen. Dieses Arzneimittel wurde nicht bei Patienten mit akutem Winkelblock-Glaukom untersucht.

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. Es besteht ein erhöhtes Risiko, ein Hornhautödem zu entwickeln. Wenn Cosopt sine multidose 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 auch bei der Anwendung anderer Antiglaukomatosa wurde nach längerer Behandlung bei einigen Patienten über ein vermindertes Ansprechen auf Timololmaleat-Augentropfen berichtet. In klinischen Studien, in denen 164 Patienten mindestens 3 Jahre lang beobachtet wurden, wurden jedoch nach der Ersteinstellung keine wesentlichen Veränderungen des mittleren Augeninnendrucks festgestellt.

Patienten mit einer Kontaktüberempfindlichkeit gegenüber Silber in der Anamnese sollen dieses Arzneimittel nicht anwenden, da die abgegebenen Tropfen Spuren von Silber aus dem Behälter enthalten können.

Verwendung von Kontaktlinsen

Bei Patienten, die Kontaktlinsen tragen, wurde dieses Arzneimittel nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 5.1.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine gezielten Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln mit Cosopt sine multidose durchgeführt.

In einer klinischen Studie wurde das Arzneimittel im Einzeldosisbehältnis gleichzeitig mit folgenden, systemischen Arzneimitteln angewendet, ohne dass Wechselwirkungen nachgewiesen werden konnten: ACE-Hemmer, Kalziumkanal-Blocker, Diuretika, nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel einschließlich Acetylsalicylsäure und Hormone (z.B. Östrogene, 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, Depression) wurde während der Behandlung mit einer Kombination von CYP2D6 Hemmern (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

Obwohl COSOPT (mit Konservierungsmittel) allein eine geringe oder keine Wirkung auf die Pupillenweite hat, wurde gelegentlich über eine Erweiterung der Pupille bei gleichzeitiger Anwendung von Augentropfen, die Betablocker enthalten, und Adrenalin (Epinephrin) berichtet.

Betablocker können die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika verstärken.

Orale Betablocker können den Blutdruck-erhöhenden Rebound-Effekt verstärken, der nach Absetzen von Clonidin auftreten kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Cosopt sine multidose soll während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Dorzolamid

Zur Exposition während einer Schwangerschaft liegen keine adäquaten klinischen Daten vor. Bei Kaninchen wurden nach der Gabe von maternotoxischen Dosen teratogene Effekte beobachtet (siehe Abschnitt 5.3.).

Timolol

Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Timolol bei schwangeren Frauen vor. Timolol darf 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. Wird dieses Arzneimittel bis zur Geburt angewendet, muss das Neugeborene während der ersten Lebenstage sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid in die Muttermilch übertritt. Bei säugenden Ratten, die Dorzolamid erhielten, wurde bei den Nachkommen eine verringerte Zunahme an Körpergewicht 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 eine Behandlung mit Cosopt sine multidose erforderlich, wird Stillen nicht empfohlen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Mögliche Nebenwirkungen wie verschwommenes Sehen können bei einigen Patienten die Fahrtüchtigkeit und/oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

In einer klinischen Studie entsprachen die für Cosopt sine Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis, beobachteten Nebenwirkungen denen, die bereits früher unter COSOPT (mit Konservierungsmittel), Dorzolamidhydrochlorid und/oder Timololmaleat berichtet wurden.

1.035 Patienten wurden in klinischen Studien mit COSOPT (mit Konservierungsmittel) behandelt. Ungefähr 2,4 % der Patienten brachen die Therapie mit COSOPT (mit Konservierungsmittel) aufgrund von lokalen Nebenwirkungen an den Augen, ab; ungefähr 1,2 % der Patienten brachen die Behandlung aufgrund von lokalen Nebenwirkungen ab, die auf Allergien oder Überempfindlichkeit schließen lassen (wie Lidentzündung und Konjunktivitis).

In einer doppelblinden Vergleichsstudie mit wiederholter Gabe wurde gezeigt, dass Cosopt sine ein ähnliches Sicherheitsprofil wie COSOPT (mit Konservierungsmittel) aufweist.

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.

In klinischen Studien oder nach Markteinführung wurde in Zusammenhang mit Cosopt sine oder einen seiner Bestandteile über folgende Nebenwirkungen 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)	Darreichungs- form	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht be- kannt**
Erkrankungen des Immunsystems	Cosopt sine				Anzeichen und Symptome von systemischen allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Exanthem, Anaphylaxie	
	Timololmaleat- Augentropfen, Lösung				Anzeichen und Symptome von systemischen allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, lokalisierter und generalisierter Hautausschlag,	Pruritus

					Anaphylaxie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung					Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung			Depression*	Schlaflosigkeit*, Alpträume*, Gedächtnisverlust	Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems	Dorzolamid-hydrochlorid-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 sine	Brennen und Stechen	Konjunktivale Injektion, verschwommenes Sehen, Hornhauterosion, Jucken der Augen, Tränen			
	Dorzolamid-hydrochlorid-Augentropfen, Lösung		Lid-entzündung*, Lidreizung*	Iridozyklitis*	Reizungen einschließlich Rötung*, Schmerzen*, Krustenbildung an den Augenlidern*, transitorische Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete), Hornhautödem*, okuläre Hypotonie*, Aderhautabhebung (nach fistulierender Operation)*	Fremdkörpergefühl im Auge
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung		Anzeichen und Symptome von Reizerscheinungen an den Augen einschließlich Blepharitis*, Keratitis*, herabgesetzte Hornhautsensibilität und trockene	Sehstörungen einschließlich Refraktionsänderungen (in einigen Fällen aufgrund des Absetzens einer Miotikatherapie)*	Ptosis, Diplopie, Aderhautabhebung nach fistulierender Operation* (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	Jucken, Tränen, Rötung, verschwommenes Sehen, Hornhauterosion

			Augen*			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				Tinnitus*	
Herz-erkrankungen	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung			Bradykardie*	Schmerzen im Brustbereich*, Palpitationen*, Ödem*, Arrhythmie*, kongestive Herzinsuffizienz*, Herzstillstand*, Herzblock	AV-Block, Herzinsuffizienz
	Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen, Lösung					Palpitationen
Gefäß-erkrankungen	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				Hypotonie*, Claudicatio, Raynaud-Syndrom*, kalte Hände und Füße*	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Cosopt sine		Sinusitis		Kurzatmigkeit, respiratorische Insuffizienz, Rhinitis, selten Bronchospasmus	
	Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen, Lösung				Epistaxis*	Dyspnoe
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung			Dyspnoe*	Bronchospasmus (vorwiegend bei Patienten mit bereits bestehender bronchospastischer Erkrankung)*, respiratorische Insuffizienz, Husten*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Cosopt sine	Ge- schmacks- irritation				
	Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen, Lösung		Übelkeit*		Reizung im Rachenbereich, Mundtrockenheit*	
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung			Übelkeit*, Dyspepsie*	Diarrhö, trockener Mund*	Geschmacks- irritation, Schmerzen im Abdomen, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Cosopt sine				Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse	
	Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen, Lösung				Exanthem*	

	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				Alopezie*, psoriasiformes Exanthem oder Verschlechterung einer Psoriasis*	Hautauschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				systemischer Lupus erythematoses	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Cosopt sine			Urolithiasis		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				Peyronie-Krankheit*, Abnahme der Libido	sexuelle Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Dorzolamid-hydrochlorid-Augentropfen, Lösung		Schwäche/ Müdigkeit*			
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung			Schwäche/ Müdigkeit*		

* Diese Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung auch mit COSOPT (mit Konservierungsmittel) beobachtet.

**Zusätzliche Nebenwirkungen wurden unter Betablocker-Augentropfen berichtet und können möglicherweise auch unter Cosopt sine 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
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Bezug auf eine Überdosierung beim Menschen nach versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von COSOPT (mit Konservierungsmittel) oder Cosopt sine liegen keine Daten vor.

Symptome

Es gibt Bericht über eine versehentliche Überdosierung mit Timololmaleat-Augentropfen, die zu ähnlichen systemischen Wirkungen wie bei systemischen Betablockern führten, wie z. B. Benommenheit, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Bradykardie, Bronchospasmus und Herzstillstand. Bei einer Überdosierung mit Dorzolamid sind die am häufigsten zu erwartenden Anzeichen und Symptome Elektrolytverschiebungen, Entwicklung einer Azidose und möglicherweise Auswirkungen auf das ZNS.

In Bezug auf eine Überdosierung beim Menschen nach versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von Dorzolamidhydrochlorid liegen nur begrenzte Daten vor. Nach oraler Einnahme wurde über Somnolenz berichtet. Nach topischer Anwendung wurde über folgende Ereignisse berichtet: Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, abnorme Träume und Dysphagie.

Behandlung

Die Behandlung erfolgt symptomorientiert und unterstützend. Serum-Elektrolytspiegel (insbesondere Kalium) und pH-Wert des Blutes sind zu überwachen. Studien haben ergeben, dass sich Timolol nicht rasch dialysieren lässt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Cosopt sine multidose enthält zwei Wirkstoffe: Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat. Jeder dieser Wirkstoffe senkt den erhöhten Augeninnendruck durch eine Verringerung der Kammerwasserproduktion, aber jeder über einen anderen Wirkmechanismus.

Dorzolamid ist beim Menschen ein potenter Hemmer der Carboanhydrase II. Die Hemmung der Carboanhydrase im Ziliarkörper des Auges verringert die Kammerwasserproduktion, vermutlich durch verlangsamte Bildung von Bicarbonat-Ionen mit nachfolgender Verringerung des Natrium- und Flüssigkeitstransports. Timololmaleat ist ein nichtselektiver Betablocker. Der genaue Wirkmechanismus, 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. Im Vergleich zur alleinigen Verabreichung jedes Bestandteils bewirkt die kombinierte Gabe der beiden Wirkstoffe eine zusätzliche Senkung des Augeninnendrucks.

Nach topischer Applikation senkt Cosopt sine multidose den Augeninnendruck, unabhängig davon, ob ein Glaukom besteht oder nicht. Ein erhöhter Augeninnendruck ist ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Schäden am Sehnerv und glaukombedingtem Gesichtsfeldverlust. 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 von bis zu 15 Monaten durchgeführt, um die Augeninnendruck-senkende Wirkung von COSOPT (mit Konservierungsmittel) zweimal täglich (morgens und vor dem zu Bett gehen) mit der Wirkung von 0,5 %igem Timolol und 2,0 %igem Dorzolamid (sowohl als Einzelsubstanzen als auch gleichzeitig verabreicht) bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertonie zu vergleichen, wenn eine Kombinationstherapie in den Studien angebracht erschien. Dies betraf sowohl unbehandelte Patienten als auch Patienten, die unter einer Monotherapie mit Timolol nicht adäquat eingestellt waren. Die Mehrzahl der Patienten erhielt vor der Aufnahme in die Studie eine Monotherapie mit topischen Betablockern. Bei der Auswertung der kombinierten Studien war die Augeninnendruck-senkende Wirkung von COSOPT (mit Konservierungsmittel) zweimal täglich stärker als bei der Monotherapie mit entweder 2,0 %igem Dorzolamid dreimal täglich oder 0,5 %igem Timolol zweimal täglich. Die Augeninnendruck-senkende Wirkung von COSOPT (mit Konservierungsmittel) zweimal täglich war vergleichbar mit der

gleichzeitigen Behandlung mit Dorzolamid zweimal täglich und Timolol zweimal täglich. Die Augeninnendruck-senkende Wirkung von COSOPT (mit Konservierungsmittel) zweimal täglich konnte bei über den Tag verteilten Messungen, nachgewiesen und während der Langzeitgabe aufrechterhalten werden.

In einer aktiv-kontrollierten, parallelen, doppelblinden Studie mit 261 Patienten, die einen erhöhten Augeninnendruck von ≥ 22 mmHg in einem oder beiden Augen aufwiesen, zeigte COSOPT konservierungsmittelfrei dieselbe Augeninnendruck-senkende Wirkung wie COSOPT (mit Konservierungsmittel). Das Sicherheitsprofil von Cosopt sine war jenem von COSOPT (mit Konservierungsmittel) ähnlich.

Kinder und Jugendliche

Es wurde eine 3-monatige, kontrollierte offene Studie durchgeführt, mit dem primären Ziel, die Sicherheit und Unbedenklichkeit von Dorzolamidhydrochlorid als 2 %ige Augenlösung nachzuweisen. In dieser Studie erhielten 30 Patienten im Alter von ≥ 2 und < 6 Jahren in einer offenen Phase COSOPT (mit Konservierungsmittel), wenn der intraokuläre Augeninnendruck mit Dorzolamid oder Timolol alleine nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Die Wirksamkeit wurde bei diesen Patienten nicht ausreichend untersucht. In einer kleinen Patientengruppe wurde die zweimal tägliche Gabe von COSOPT (mit Konservierungsmittel) von 19 Patienten während der gesamten Studiendauer im Allgemeinen gut vertragen, während 11 Patienten aufgrund einer Operation, eines Wechsels der Medikation oder anderer Gründe abbrachen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dorzolamidhydrochlorid

Im Gegensatz zur oralen Gabe von Carboanhydrase-Hemmern erlaubt die topische Anwendung von Dorzolamidhydrochlorid bei einer deutlich niedrigeren Dosis die Entfaltung der Wirkung des Wirkstoffs, wodurch die systemische Exposition deutlich geringer ist. In klinischen Studien führte dies zu einer Augeninnendruck-Senkung ohne Störungen des Säure-Base-Haushaltes oder Elektrolytverschiebungen, die charakteristisch für oral verabreichte Carboanhydrase-Hemmer sind.

Nach topischer Applikation gelangt Dorzolamid in den systemischen Blutkreislauf. Um das mögliche Ausmaß einer systemischen Carboanhydrase-Hemmung nach topischer Gabe zu erfassen, wurden die Konzentrationen von Wirksubstanz und Metabolit in den roten Blutkörperchen und im Plasma sowie die Carboanhydrase-Hemmung in den roten Blutkörperchen gemessen. In der Langzeitanwendung 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. Die Muttersubstanz bildet einen einzigen N-Desethyl-Metaboliten, der die Carboanhydrase II (CA-II) nicht so wirksam wie die Muttersubstanz hemmt, jedoch auf ein weniger aktives Isoenzym (CA-I) ebenfalls hemmend wirkt. Der Metabolit reichert sich auch in den roten Blutkörperchen an, wo er in erster Linie an CA-I bindet. Dorzolamid weist eine mäßige Plasma-Proteinbindung (ca. 33 %) auf. Dorzolamid wird vorwiegend unverändert über den Urin ausgeschieden; der Metabolit wird ebenfalls über den Urin ausgeschieden. Nach Beendigung der Verabreichung wird Dorzolamid nichtlinear aus den roten Blutkörperchen ausgewaschen, wodurch es zunächst zu einem raschen Konzentrationsabfall kommt, gefolgt von einer langsameren Eliminationsphase mit einer Halbwertszeit von ca. vier Monaten.

Nach oraler Gabe von Dorzolamid zur Simulation der maximalen systemischen Exposition nach Langzeitanwendung der topischen Formulierung am Auge, wurde Steady-State innerhalb von 13 Wochen erreicht. Im Steady-State ist weder freie Substanz noch der Metabolit im Plasma zu finden; die Carboanhydrase-Hemmung in den roten Blutkörperchen war geringer als für eine pharmakologische Wirkung auf Nierenfunktion oder Atmung für notwendig erachtet wird. Nach topischer Langzeit-Therapie mit Dorzolamidhydrochlorid wurden vergleichbare pharmakokinetische Ergebnisse beobachtet. Einige ältere Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (geschätzte Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min) wiesen zwar höhere Metabolitenkonzentrationen in den roten Blutkörperchen auf, doch konnten mit diesem Befund keine wesentlichen Unterschiede in der

Carboanhydrase-Hemmung und keine klinisch signifikanten systemischen Nebenwirkungen direkt in Verbindung gebracht werden.

Timololmaleat

In einer Studie zur Bestimmung der Plasmaspiegel bei sechs Probanden, wurde die systemische Exposition von Timolol nach zweimal täglicher Gabe von 0,5 %igen Timololmaleat 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

Die systemischen Sicherheitsprofile der einzelnen Wirkstoffe sowie jene zur Anwendung am Auge wurden gründlich untersucht.

Dorzolamid

Bei Kaninchen, die maternotoxische Dosen erhielten und eine metabolische Azidose entwickelten, wurden Missbildungen der Wirbelkörper beobachtet.

Timolol

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten keine teratogene Wirkung.

Darüber hinaus wurden bei Tieren, bei denen Dorzolamid- oder Timololmaleat-Augentropfen bzw. die Kombination topisch angewendet wurde keine Nebenwirkungen am Auge gesehen. *In vitro* und *in vivo* Studien mit jedem der Bestandteile ergaben kein mutagenes Potential. Deshalb ist bei therapeutischen Dosen von Cosopt sine multidose kein relevantes Sicherheitsrisiko für den Menschen zu erwarten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydroxyethylcellulose
Mannitol
Natriumcitrat
Natriumhydroxid zur Einstellung des pH-Werts
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach dem ersten Öffnen der Flasche: 2 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Lösung in einer weißen LDPE-Flasche mit einer weißen HDPE-Novelia - Tülle und blauem Silikonventil und mit einer weißen HDPE-Schraubkappe mit Originalitätsverschluss.

Packungsgrößen: Packung mit 1, 2 oder 3 Flasche(n) (10 ml) in einem Karton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Hinweise für die Anwendung

Vor dem Eintropfen der Augentropfen:

- Waschen Sie die Hände bevor Sie die Flasche öffnen.
- Wenden Sie das Arzneimittel nicht an, wenn Sie bemerken, dass der Originalitätsring am Flaschenhals vor der ersten Anwendung gebrochen ist.
- Bei der ersten Anwendung müssen Sie vor dem Abgeben eines Tropfens in das Auge zuerst die Benutzung der Flasche üben, indem Sie diese langsam quetschen, um einen Tropfen außerhalb des Auges abzugeben.
- Wenn Sie sicher sind, dass Sie einen Tropfen auf einmal abgeben können, wählen Sie die Position, die Sie am komfortabelsten für das Eintropfen der Tropfen finden (Sie können sich hinsetzen, auf dem Rücken liegen oder vor einem Spiegel stehen).
- Jedes Mal, wenn Sie eine neue Flasche öffnen, werfen Sie einen Tropfen, um die Flasche zu aktivieren.

Eintropfen:

1. Halten Sie die Flasche direkt unterhalb des Verschlusses und drehen Sie den Verschluss um die Flasche zu öffnen. Berühren Sie nichts mit der Spitze der Flasche um eine Kontamination der Lösung zu vermeiden.



2. Neigen Sie den Kopf nach hinten und halten Sie die Flasche über Ihr Auge.
3. Ziehen Sie das untere Augenlid nach unten und schauen Sie nach oben. Drücken Sie die Flasche vorsichtig in der Mitte und lassen Sie einen Tropfen in Ihr Auge fallen. Bitte beachten Sie, dass es zwischen dem Zusammendrücken und dem Herausfallen einige Sekunden Verzögerung geben kann. Nicht zu fest drücken.



4. Schließen Sie Ihr Auge und drücken Sie mit dem Finger etwa zwei Minuten lang auf den inneren Augenwinkel. Dies hilft zu verhindern, dass das Medikament in den Rest des Körpers gelangt.



5. Wiederholen Sie die Anweisungen 2 - 4, um einen Tropfen in das andere Auge abzugeben, wenn Ihr Arzt dies angewiesen hat. Manchmal muss nur ein Auge behandelt werden und Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob dies für Sie zutrifft und welches Auge eine Behandlung benötigt.
6. Nach jedem Gebrauch und vor dem Wiederverschließen soll die Flasche einmal nach unten geschüttelt werden, ohne die Tropferspitze zu berühren, um die restliche Flüssigkeit von der Spitze zu entfernen. Dies ist notwendig, um die Zufuhr nachfolgender Tropfen zu gewährleisten.



7. Wischen Sie überschüssige Lösung von der Haut um das Auge ab.
8. Am Ende der 2-monatigen Haltbarkeit des Arzneimittels wird etwas an Cosopt sine multidose in der Flasche verbleiben. Versuchen Sie nicht, das überschüssige Arzneimittel in der Flasche zu verwenden, nachdem Sie den Behandlungsverlauf beendet haben. Verwenden Sie die Augentropfen nicht länger als 2 Monate nach dem ersten Öffnen der Flasche.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finnland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z. Nr.: 138436

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21.September 2018

10. STAND DER INFORMATION

12.2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig