

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

COSOPT sine 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Ein Tropfen (etwa 0,03 ml) enthält durchschnittlich 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 annähernd farblose, leicht viskose 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

COSOPT sine ist indiziert zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder Pseudoexfoliationsglaukom, wenn eine Monotherapie mit einem topischen Betablocker nicht ausreicht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung beträgt 2 x täglich einen Tropfen COSOPT sine in den Bindehautsack des/der betroffenen Auges/Augen.

Wird ein weiteres topisches Augenarzneimittel angewendet, sollte COSOPT sine in einem Abstand von mindestens 10 Minuten zu dem anderen Augenarzneimittel angewendet werden.

Dieses Arzneimittel ist eine sterile Lösung ohne Konservierungsmittel.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihre Hände vor Anwendung zu waschen und dass das Behältnis nicht mit den Augen und der Umgebung der Augen in Berührung kommen darf, da dies zu Augenverletzungen führen könnte (siehe Hinweise zur Anwendung).

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 durch kontaminierte Augentropfen verursacht werden.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten wurde noch nicht nachgewiesen.
Die Sicherheit bei pädiatrischen Patienten unter 2 Jahren wurde noch nicht nachgewiesen.
Zurzeit vorliegende Daten zur Sicherheit bei pädiatrischen Patienten zwischen 2 und 6 Jahren werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Hinweise zur Anwendung:

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.

Die Patienten sollten über die korrekte Anwendung des Mehrdosenbehältnisses informiert werden.
Für Hinweise zur Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

COSOPT sine ist kontraindiziert bei Patienten mit

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

Die Gegenanzeigen beziehen sich auf die einzelnen Wirkstoffe und sind nicht beschränkt auf die Kombination.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiovaskuläre Reaktionen/Atemwegsreaktionen

Wie andere lokal am Auge 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 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 I. Grades gegeben werden.

Gefäßerkrankungen:

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen/-erkrankungen (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 sine 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 sollte daher bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Immunologie und Überempfindlichkeit

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

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

Patienten, bei denen anamnestisch eine Atopie oder eine schwere anaphylaktische Reaktion auf verschiedene Allergene bekannt ist, können bei Anwendung von 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 die Therapie schrittweise abgesetzt werden, wenn bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ein Absetzen von Timolol-Augentropfen erforderlich wird.

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:

Betablocker-Augentropfen können zu einem trockenen Auge führen. Patienten mit Erkrankungen der Hornhaut sind mit Vorsicht zu behandeln.

Anästhesien bei Operationen:

Augenarzneimittel, die Betablocker enthalten, können systemische beta-agonistische Wirkungen z. B. von Adrenalin/Epinephrin blockieren. Der Anästhesist sollte über die Therapie des Patienten mit Timolol informiert werden.

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

Zusätzliche Wirkungen einer Carboanhydrasehemmung

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

Sonstige

Die Therapie von Patienten mit akutem Winkelblockglaukom erfordert außer Augeninnendruck senkenden Arzneimitteln zusätzliche therapeutische Maßnahmen. Dieses Arzneimittel wurde bei Patienten mit akutem Winkelblockglaukom nicht untersucht.

Während der Anwendung von Dorzolamid wurde bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Hornhautdefekten und/oder intraokularen Operationen in der Anamnese über Hornhautödeme und irreversible Hornhautdekomensationen berichtet. Das Risiko zur Entwicklung eines Hornhautödems ist erhöht. Wenn COSOPT sine solchen Patienten verordnet wird, sind Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

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

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

Patienten mit einer Kontaktallergie gegen Silber in der Vorgeschichte sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden, da die angewendeten Tropfen Spuren von Silber aus dem Behältnis enthalten können.

Verwendung von Kontaktlinsen

Dieses Arzneimittel wurde bei Kontaktlinsenträgern nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 5.1

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von COSOPT sine kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit COSOPT sine durchgeführt.

In einer klinischen Studie wurde dieses Arzneimittel gleichzeitig mit folgenden systemischen Arzneimitteln ohne Auftreten von Wechselwirkungen angewandt: ACE-Hemmern, Kalziumkanalblockern, Diuretika, nicht steroidal Antiphlogistika einschließlich Acetylsalicylsäure sowie Hormonen (z. B. Östrogen, Insulin, Thyroxin).

Es kann zu einer Wirkungsverstärkung und damit zu einer Hypotonie und/oder einer deutlichen Bradykardie kommen, wenn Betablocker-Augentropfen zusammen mit oralen Kalziumkanalblockern, katecholaminspeicherentleerenden Wirkstoffen oder Betarezeptorenblockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika, Guanethidin, Narkotika und Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern angewendet 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 (mit Konservierungsmittel) allein nur geringe oder keine Wirkung auf die Pupillenweite hat, wurde gelegentlich über eine Mydriasis bei gleichzeitiger Anwendung von Betablocker-Augentropfen 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 sine sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Dorzolamid

Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten bei exponierten Schwangeren vor. 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. Wenn

dieses Arzneimittel bis zur Geburt angewendet wurde, muss das Neugeborene in den ersten Lebenstagen sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid in die Muttermilch übertritt.

Bei den Nachkommen säugender Ratten, die Dorzolamid erhielten, wurde eine Verringerung der Körpergewichtszunahme 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.

Wenn eine Behandlung mit COSOPT sine erforderlich ist, wird Stillen nicht empfohlen.

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

Studien zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht durchgeführt.

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

4.8 Nebenwirkungen

In einer klinischen Studie entsprachen die unter COSOPT (ohne Konservierungsmittel) beobachteten Nebenwirkungen denen, die schon vorher unter COSOPT (mit Konservierungsmittel), Dorzolamidhydrochlorid und/oder Timololmaleat berichtet worden waren.

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

COSOPT (ohne Konservierungsmittel) zeigte ein mit COSOPT (mit Konservierungsmittel) vergleichbares Sicherheitsprofil in einer doppelblinden Vergleichsstudie unter wiederholter Dosierung.

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.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter COSOPT (ohne Konservierungsmittel) oder einem seiner Bestandteile entweder in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet:

[Sehr häufig: ($\geq 1/10$), Häufig: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), 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 bekannt**
Erkrankungen des Immunsystems	<u>COSOPT</u> (ohne <u>Konservierung</u> <u>smittel</u>)				subjektive und objektive Symptome von systemischen allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Exanthem, Anaphylaxie	
	<u>Timololmaleat- Augentropfen,</u> <u>Lösung</u>				subjektive und objektive Symptome von allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, lokalisiertem und generalisiertem Exanthem, Anaphylaxie	Pruritus
Stoffwechsel- und Ernährungsstö- rungen	<u>Timololmaleat- Augentropfen,</u> <u>Lösung</u>					Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	<u>Timololmaleat- Augentropfen,</u> <u>Lösung</u>			Depression*	Schlaflosigkeit *, Alpträume*, Gedächtnis- verlust	Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems	<u>Dorzolamid- hydrochlorid- Augentropfen,</u> <u>Lösung</u>		Kopfschme- ren*		Schwindel*, Parästhesie*	
	<u>Timololmaleat- Augentropfen,</u> <u>Lösung</u>		Kopf- schmerzen*	Schwindel*, Synkope*	Parästhesien*, Verstärkung der objektiven und subjektiven Symptome einer Myasthenia gravis, Verminderung der Libido*, zerebrovasku- lärer Insult*, zerebrale Ischämie	
Augen- erkrankungen	<u>COSOPT</u> (ohne <u>Konservierung</u> <u>smittel</u>)	Brennen und Stechen	Konjunktiva- vale Injektion, verschwom- menes Sehen, Hornhauter			

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Darreichungs- form	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
			osion, Jucken der Augen, Tränen			
	<u>Dorzolamid- hydrochlorid- Augentropfen, Lösung</u>		Lidentzünd ung*, Lidrei- zung*	Iridozyklitis*	Reizungen z. B. Rötung*, Schmerzen*, Krustenbildung an den Augenlidern*, transitorische Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete), Hornhautödem , okuläre Hypotonie*, Aderhautabheb ung (nach fistulierender Operation)*	Fremdkörperge fühl im Auge
	<u>Timololmaleat- Augentropfen, Lösung</u>		subjektive und objektive Symptome von Reizerschei nungen an den Augen einschließli ch Blepharitis , Keratitis*, herab- gesetzte Hornhaut- sensibilität und trockene Augen*	Sehstörungen einschließlich Refraktions- änderungen (in einigen Fällen aufgrund des Absetzens einer Miotika- therapie)*	Ptois, Diplopie, Aderhautab- hebung (nach fistulierender Operation)* (siehe Abschnitt 4.4)	Jucken, Tränen, Rötung, Verschwom- mensehen, Hornhaut- erosion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<u>Timololmaleat- Augentropfen, Lösung</u>				Tinnitus*	
Herz- erkrankungen	<u>Timololmaleat- Augentropfen, Lösung</u>			Bradykardie*	Schmerzen im Brustbereich*, Palpitationen*, Ödem*, Arrhythmie*, Herzinsuffi- zienz*, Herzstillstand*, Herzblock	AV-Block, Herzmuskel- schwäche
	<u>Dorzolamid- hydrochlorid- Augentropfen, Lösung</u>					Palpitationen, Tachykardie
Gefäß- erkrankungen	<u>Dorzolamid- hydrochlorid-</u>					Hypertonie

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Darreichungs- form	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
	<u>Augentropfen,</u> <u>Lösung</u>					
	<u>Timololmaleat-</u> <u>Augentropfen,</u> <u>Lösung</u>				Hypotonie*, Claudicatio, Raynaud- Syndrom*, kalte Hände und Füße*	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<u>COSOPT</u> (ohne Konservierung smittel)		Sinusitis		Kurzatmigkeit, respiratorische Insuffizienz, Rhinitis, selten Bronchospas- mus	
	<u>Dorzolamid-</u> <u>hydrochlorid-</u> <u>Augentropfen,</u> <u>Lösung</u>				Epistaxis*	Dyspnoe
	<u>Timololmaleat-</u> <u>Augentropfen,</u> <u>Lösung</u>			Dyspnoe*	Bronchospas- mus (vorwiegend bei Patienten mit bereits bestehender bronchospas- tischer Erkrankung)*, respiratorische Insuffizienz, Husten*	
Erkrankungen des Gastrointestinal trakts	<u>COSOPT</u> (ohne Konservierung smittel)	Geschmacks- irritation				
	<u>Dorzolamid-</u> <u>hydrochlorid-</u> <u>Augentropfen,</u> <u>Lösung</u>		Übelkeit*		Reizung im Rachenbereich, trockener Mund*	
	<u>Timololmaleat-</u> <u>Augentropfen,</u> <u>Lösung</u>			Übelkeit*, Dyspepsie*	Diarrhö, trockener Mund*	Geschmacks- irritation, Bauch- schmerzen, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	<u>COSOPT</u> (ohne Konservierung smittel)				Kontaktderma- titis, Stevens- Johnson- Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell- Syndrom)	
	<u>Dorzolamid-</u> <u>hydrochlorid-</u> <u>Augentropfen,</u> <u>Lösung</u>				Exanthem*	
	<u>Timololmaleat-</u> <u>Augentropfen,</u> <u>Lösung</u>				Alopezie*, psoriasiformes Exanthem oder Verschlechte- rung einer	Hautausschlag

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Darreichungs- form	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
					Psoriasis*	
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	<u>Timololmaleat- Augentropfen, Lösung</u>				systemischer Lupus erythematodes	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<u>COSOPT (ohne Konservierung smittel)</u>			Urolithiasis		
Erkrankungen der Geschlechtsorga- ne und der Brustdrüse	<u>Timololmaleat- Augentropfen, Lösung</u>				Peyronie- Krankheit*, Abnahme der Libido	sexuelle Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort	<u>Dorzolamid- hydrochlorid- Augentropfen, Lösung</u>		Schwäche/ Müdigkeit*			
	<u>Timololmaleat- Augentropfen, Lösung</u>			Schwäche/ Müdigkeit*		

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

**Zusätzliche Nebenwirkungen wurden unter Betablocker-Augentropfen berichtet und können möglicherweise auch unter COSOPT (ohne Konservierungsmittel) 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten hinsichtlich einer Überdosierung beim Menschen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von COSOPT (mit Konservierungsmittel) oder COSOPT (ohne Konservierungsmittel) vor.

Symptome

Berichte über versehentliche Überdosierung von Timololmaleat-Augentropfen zeigten, dass ähnliche systemische Wirkungen wie bei systemischen Betarezeptorenblockern auftraten, wie z. B. Schwindel, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Bradykardie, Bronchospasmus und Herzstillstand. Die häufigsten objektiven und subjektiven Symptome, die bei Überdosierung von Dorzolamid zu erwarten sind, sind Elektrolytverschiebungen, Entwicklung einer Azidose und möglicherweise Wirkungen auf das ZNS.

Es liegen nur begrenzte Informationen hinsichtlich einer Überdosierung beim Menschen nach versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von Dorzolamidhydrochlorid vor. Nach Einnahme wurde über Somnolenz berichtet; nach topischer Anwendung über Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, verändertes Träumen 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-Adrenorezeptor-Antagonisten, Timolol, Kombinationen, ATC-Code: S01E D51

Wirkmechanismus

COSOPT sine enthält zwei Wirkstoffe: Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat. Jeder der beiden Wirkstoffe senkt den erhöhten Augeninnendruck über eine Verringerung der Kammerwasserproduktion, es liegen jedoch unterschiedliche Wirkungsmechanismen zugrunde.

Dorzolamidhydrochlorid ist ein potenter Inhibitor der humanen Carboanhydrase II. Die Hemmung der Carboanhydrase im Ziliarkörper des Auges verringert die Kammerwasserproduktion, vermutlich über eine Verlangsamung der Bildung von Bikarbonat-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 Anwendung nur eines Bestandteils.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirksamkeit

Um die Augeninnendruck senkende Wirkung von COSOPT (mit Konservierungsmittel) zweimal täglich (morgens und beim Zubettgehen angewendet) mit der Wirkung von einzeln und kombiniert angewendeten 0,5%igem Timolol und 2,0%igem Dorzolamid zu vergleichen, wurden klinische Studien mit einer Dauer bis zu 15 Monaten mit für eine Kombinationstherapie geeigneten Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension durchgeführt. 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 Augeninnendruck senkende Wirkung von COSOPT (mit Konservierungsmittel) zweimal täglich stärker war als die drucksenkende Wirkung der jeweiligen Monotherapie mit 2,0%igem

Dorzolamid dreimal täglich oder 0,5%igem Timolol zweimal täglich. Die Augeninnendruck senkende Wirkung von COSOPT (mit Konservierungsmittel) zweimal täglich entsprach der einer Kombinationstherapie mit Dorzolamid zweimal täglich und Timolol zweimal täglich. Die Augeninnendruck senkende Wirkung von COSOPT (mit Konservierungsmittel) zweimal täglich wurde bei Messungen zu unterschiedlichen Tageszeiten nachgewiesen und blieb auch bei Dauertherapie erhalten.

In einer aktiv kontrollierten, parallelen, doppelblinden Studie mit 261 Patienten mit einem erhöhten Augeninnendruck von ≥ 22 mmHg in einem oder beiden Augen hatte COSOPT (ohne Konservierungsmittel) einen COSOPT (mit Konservierungsmittel) vergleichbaren Augeninnendruck senkenden Effekt. Das Sicherheitsprofil von COSOPT (ohne Konservierungsmittel) ähnelte dem von COSOPT (mit Konservierungsmittel).

Kinder und Jugendliche

Eine 3-monatige kontrollierte Studie wurde mit dem primären Ziel, die Sicherheit von 2,0%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 (mit Konservierungsmittel) in einer offenen Studienphase. Die Wirksamkeit wurde bei diesen Patienten nicht nachgewiesen. Die zweimal tägliche Anwendung von COSOPT (mit Konservierungsmittel) wurde in dieser kleinen Patientengruppe, in der 19 Patienten die Behandlung abschlossen und 11 Patienten die Therapie aufgrund einer Operation, eines Wechsels der Medikation oder anderer Gründe abbrachen, im Allgemeinen gut vertragen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dorzolamidhydrochlorid

Im Gegensatz zur oralen Anwendung von Carboanhydrasehemmern ermöglicht die topische Anwendung von Dorzolamidhydrochlorid eine direkte Wirkung am Auge bei einer wesentlich niedrigeren Dosis und daher geringerer systemischer Belastung. In klinischen Studien führte dies zu einer Augeninnendrucksenkung ohne Störungen des Säure-Basen-Haushaltes oder Elektrolytverschiebungen, die charakteristisch für oral angewendete Carboanhydrasehemmer sind.

Nach topischer Applikation gelangt Dorzolamid in den systemischen Blutkreislauf. Zur Erfassung einer möglichen systemischen Carboanhydrasehemmung nach topischer Anwendung 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 im Plasma extrem niedrige Konzentrationen des freien Wirkstoffs verbleiben. Der Ausgangswirkstoff bildet einen einzigen N-Desethyl-Metaboliten, der die Carboanhydrase II (CA II) zwar weniger stark wirksam als der Ausgangswirkstoff, zusätzlich aber noch 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 und wird größtenteils unverändert im Urin ausgeschieden; der Metabolit wird ebenfalls im Urin ausgeschieden. Nach Beendigung der Anwendung wird Dorzolamid nicht linear aus den roten Blutkörperchen ausgewaschen, was anfangs zu einem raschen Konzentrationsabfall des Wirkstoffs führt, gefolgt von einer langsameren Eliminationsphase mit einer Halbwertszeit von ca. vier Monaten.

Nach Einnahme von Dorzolamid zur Simulation der maximalen systemischen Belastung nach Langzeitanwendung der topischen Form am Auge wurde innerhalb von 13 Wochen ein Gleichgewicht („Steady State“) erreicht. Im „Steady State“ waren weder freier Wirkstoff noch

Metaboliten 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 Dorzolamidhydrochlorid beobachtet. Einige ältere Patienten mit Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min) wiesen jedoch höhere Metabolitenkonzentrationen in den roten Blutkörperchen auf. Daraus ergaben sich jedoch keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Carboanhydrasehemmung und keine klinisch signifikanten systemischen Nebenwirkungen.

Timololmaleat

In einer Studie zur Bestimmung der Plasmaspiegel des Wirkstoffs bei sechs Probanden wurde die systemische Belastung mit Timolol nach zweimal täglicher topischer 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

Das okuläre und systemische Sicherheitsprofil der einzelnen Wirkstoffe ist hinreichend bekannt.

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 im Tierversuch unter topischer Anwendung von Dorzolamidhydrochlorid- oder Timololmaleat-Augentropfen bzw. unter gleichzeitiger Verabreichung von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat keine okulären Nebenwirkungen gesehen. *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien mit den einzelnen Komponenten ergaben kein mutagenes Potenzial. Deshalb sind unter therapeutischen Dosen von COSOPT sine keine bedeutsamen Sicherheitsrisiken für die Anwendung beim Menschen zu erwarten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hyetellose
Mannitol (Ph. Eur.)
Natriumcitrat
Natriumhydroxid zur Einstellung des pH-Wertes
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 LDPC Flasche mit einem weißen HDPE Novelia Tropfaufsatz, einem blauen Silikon-Ventil und einer weißen HDPE Schraubkappe mit Originalitätsverschluss

Packungsgrößen:

Packungen mit 1, 2 oder 3 Flaschen mit je 10 ml, jeweils in einem Karton verpackt.

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 zur Anwendung

Vor Anwendung der Augentropfen:

- Waschen Sie sich vor dem Öffnen der Flasche die Hände.
- Wenn Sie vor der ersten Anwendung eine Beschädigung der Verschlussicherung am Flaschenhals beobachten, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht anwenden.
- Wenn Sie die Flasche das erste Mal benutzen, sollten Sie, bevor Sie einen Tropfen in Ihr Auge tropfen, zunächst die Verwendung der Flasche üben, indem Sie die Flasche langsam zusammendrücken und einen Tropfen in die Luft - weg vom Auge - abgeben.
- Wenn Sie dann sicher sind, dass Sie nur einen Tropfen pro Anwendung abgeben können, suchen Sie sich eine zum Einträufeln der Augentropfen bequeme Haltung (Sie können sich hinsetzen, auf dem Rücken liegen oder vor einem Spiegel stehen).
- Jedes Mal, wenn Sie eine neue Flasche öffnen, werfen Sie den ersten Tropfen, um die Flasche zu aktivieren.

Anwendung:

1. Halten Sie die Flasche direkt unter der Kappe und drehen Sie diese, um die Flasche zu öffnen. Achten Sie darauf, dass die Tropferspitze der Flasche nichts berührt, um eine mögliche Kontamination der Lösung zu verhindern.



2. Legen Sie den Kopf in den Nacken und halten Sie die Flasche über Ihre Augen.
3. Ziehen Sie das Unterlid nach unten und schauen Sie nach oben. Drücken Sie die Flasche in der Mitte leicht zusammen und lassen Sie einen Tropfen in Ihr Auge fallen. Bitte beachten Sie, dass es eine Verzögerung von ein paar Sekunden zwischen Ihrem Drücken der Flasche und dem Austreten des Tropfens geben kann. Drücken Sie die Flasche nicht zu fest.



4. Schließen Sie das Auge und drücken Sie mit dem Finger für etwa zwei Minuten auf den inneren Augenwinkel. Das hilft zu verhindern, dass der Tropfen über den Tränenkanal abfließt.



5. Wiederholen Sie die Anweisungen unter 2 – 4, um einen Tropfen in das andere Auge zu tropfen, wenn Ihr Arzt Sie dazu angewiesen hat. In manchen Fällen muss nur ein Auge behandelt werden. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wenn das für Sie zutrifft und welches Auge behandelt werden muss.
6. Schütteln Sie die Flasche nach jedem Gebrauch und vor dem Verschließen einmal nach unten um jegliche Flüssigkeitsreste, die sich noch an der Flasche befinden, abzuschütteln. Sie dürfen die Tropferspitze nicht berühren. Das ist notwendig, um die Abgabe der nächsten Tropfen sicherzustellen.



7. Wischen Sie überschüssige Flüssigkeit von der Haut um das Auge ab.
8. Am Ende der 2-monatigen Anwendung des Arzneimittels, bleibt eine Restmenge COSOPT sine in der Flasche zurück. Versuchen Sie nicht, diesen in der Flasche verbliebenen Rest zu benutzen, nachdem Sie den Behandlungszyklus beendet haben.
Benutzen 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

Örtlicher Vertreter:

Santen GmbH
Erika-Mann-Straße 21
80636 München
Telefon-Nr.: 089 84 80 78-0
Telefax-Nr.: 089 84 80 78-60
Email: mail@santen.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

99981.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. Juli 2018

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig