

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

COSOPT® 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen

## 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.

Sonstige Bestandteile:  
Benzalkoniumchlorid 0,075 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen

Klare, farblose bis annähernd farblose, leicht visköse Lösung, mit einem pH-Wert zwischen 5,5 und 5,8 und einer Osmolarität von 242–323 mOsm.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Dosierung beträgt zweimal täglich einen Tropfen COSOPT<sup>1</sup> (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 den Augen und der Umgebung der Augen zu vermeiden.

Die Patienten sollten auch darauf hingewiesen werden, dass Augentropfen bei nicht ordnungsgemäßer Handhabung durch überall vorkommende 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 OCUMETER-Plus-Tropfflasche informiert werden.

#### Art der Anwendung

1. Vergewissern Sie sich vor der ersten Anwendung des Medikamentes, dass der Sicherheitsstreifen an der Vorderseite der Flasche unversehrt ist. Ein Spalt zwischen Flasche und Verschlusskappe ist bei ungeöffneter Tropfflasche normal.

2. Waschen Sie sich zuerst die Hände, ziehen Sie dann den Sicherheitsstreifen ab, um die Versiegelung zu brechen.
3. Zum Öffnen der Flasche schrauben Sie die Verschlusskappe in Pfeilrichtung, wie auf der Verschlusskappenoberseite abgebildet, auf. Ziehen Sie die Verschlusskappe nicht gerade nach oben von der Flasche ab, da der Tropfenspender sonst nicht einwandfrei funktioniert.
4. Beugen Sie den Kopf nach hinten und ziehen Sie das Unterlid leicht herab, damit sich zwischen Ihrem Augenlid und Ihrem Auge eine Tasche bildet.
5. Kippen Sie die Flasche und drücken Sie leicht mit dem Daumen oder dem Zeigefinger auf den „Druckpunktbereich“, bis ein einzelner Tropfen in das Auge gelangt, wie von Ihrem Arzt verordnet. **BERÜHREN SIE MIT DER TROPFERSPITZE NICHT IHR AUGE ODER AUGENLID.**
6. 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.
7. Falls das Austropfen nach dem ersten Öffnen schwierig ist, setzen Sie die Verschlusskappe wieder auf die Flasche, schrauben Sie diese fest (nicht überdrehen) und schrauben anschließend die Verschlusskappe durch erneutes Gegendrehen in Pfeilrichtung wieder ab.
8. Falls von Ihrem Arzt verordnet, wiederholen Sie die Schritte 4 und 5 am anderen Auge.
9. Schrauben Sie die Verschlusskappe wieder fest auf die Flasche. Der Verschluss sitzt richtig, wenn der Pfeil links auf der Verschlusskappe mit dem Pfeil auf dem Etikett auf der linken Flaschenseite in einer Linie ist. Drehen Sie dann nicht weiter, denn eine Überdrehung kann die Verschlusskappe oder Flasche beschädigen.
10. Die speziell entwickelte Tropferspitze gibt einen einzelnen Tropfen ab. Vergrößern Sie deshalb bitte NICHT die Öffnung der Tropferspitze.
11. Der letzte Rest der Augentropfen kann aufgrund der Beschaffenheit der Flasche nicht ausgetropft werden. Dies sollte Sie nicht beunruhigen, da eine Extramenge Augentropfen hinzugefügt wurde und Ihnen die volle von Ihrem Arzt verschriebene Menge zur Verfügung steht. Versuchen Sie nicht, die Restmenge aus der Flasche zu entfernen.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten wurde noch nicht nachgewiesen.

Die Sicherheit bei pädiatrischen Patienten unter 2 Jahren wurde noch nicht nachgewiesen (Informationen zur Sicherheit bei pädiatrischen Patienten zwischen 2 und 6 Jahren 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, 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 hyperchloremischer Azidose
- Überempfindlichkeit gegen einen oder beide Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen 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 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 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 (AV-Block, atrioventrikulärer Block) 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.

<sup>1</sup> Die Nennung von COSOPT bezieht sich immer auf COSOPT 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen.

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.

#### Leberfunktionsstörung

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

#### Immunologie und Überempfindlichkeit

Wie andere lokal am Auge verabreichte 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 Präparat 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 diesem Arzneimittel erwogen werden.

Patienten, bei denen anamnestisch eine Atopie oder eine schwere anaphylaktische Reaktion auf verschiedene Allergene bekannt ist, können unter Betablockergabe heftiger als normal auf die wiederholte Exposition gegenüber solchen Allergenen reagieren und sprechen möglicherweise nicht auf die übliche Adrenalinindosierung 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 Timololmaleat-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:

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

#### Anästhesien bei Operationen:

Ophthalmologische Präparate, die Betablocker enthalten, können systemische betaagonistische 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 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 Medikamenten zusätzliche therapeutische Maßnahmen. Dieses Arzneimittel wurde bei Patienten mit akutem Winkelblockglaukom nicht geprüft.

Während der Anwendung von Dorzolamid wurde über Hornhautödem und irreversible Hornhautdekomensation bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Hornhautdefekten und/oder intraokularer Operation 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 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 über ein vermindertes Ansprechen auf Timololmaleat-Augentropfen nach längerer Therapie 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.

#### Verwendung von Kontaktlinsen

Dieses Arzneimittel enthält als Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid, das Augenreizungen verursachen kann. Die Kontaktlinsen sollten vor der Anwendung der Tropfen herausgenommen und erst 15 Minuten nach Anwendung wieder eingesetzt werden. Benzalkoniumchlorid führt bei weichen Kontaktlinsen zu Verfärbung.

#### Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 5.1

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Gezielte Studien hinsichtlich Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden mit COSOPT nicht durchgeführt.

In klinischen Studien wurde dieses Arzneimittel gleichzeitig mit den folgenden systemischen Medikamenten ohne Auftreten von Wechselwirkungen angewandt: ACE-Hemmer, Kalziumkanalblocker, Diuretika, nicht steroidale Antiphlogistika 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 Betablocker-Augentropfen 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 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 sollte während der Schwangerschaft nicht angewandt 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. 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 diesem Arzneimittel 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 bei einigen Patienten die Fahrtüchtigkeit und/oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien entsprachen die unter 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 die Behandlung mit COSOPT 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.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter COSOPT 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])

Siehe Tabelle

#### 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 anzuzeigen über:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>

#### 4.9 Überdosierung

Für Menschen liegen keine Daten bezüglich Überdosierung nach versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von COSOPT vor.

#### Symptome

Es gibt Berichte über versehentliche Überdosierung von Timololmaleat-Augentropfen,

Systemorganklasse (MedDRA)	Darreichungsform	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
Erkrankungen des Immunsystems	COSOPT				subjektive und objektive Symptome von systemischen allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Exanthem, Anaphylaxie	
	Timololmaleat-Augentropfen				subjektive und objektive Symptome von allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, lokalisiertem und generalisiertem Exanthem, Anaphylaxie	Pruritus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Timololmaleat-Augentropfen					Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Timololmaleat-Augentropfen			Depression*	Schlaflosigkeit*, Alpträume*, Gedächtnisverlust	
Erkrankungen des Nervensystems	Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen		Kopfschmerzen*		Schwindel*, Parästhesie*	
	Timololmaleat-Augentropfen		Kopfschmerzen*	Schwindel*, Synkope*	Parästhesien*, Verstärkung der objektiven und subjektiven Symptome einer Myasthenia gravis, Verminderung der Libido*, zerebrovaskulärer Insult*, zerebrale Ischämie	

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse (MedDRA)	Darreichungsform	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
Augenerkrankungen	<u>COSOPT</u>	Brennen und Stechen	konjunktivale Injektion, verschwommenes Sehen, Hornhauterosion, Jucken der Augen, Tränen			
	<u>Dorzolamid-hydrochlorid-Augentropfen</u>		Lidentzündung*, Lidreizung*	Iridozyklitis*	Reizungen z. B. Rötung*, Schmerzen*, Krustenbildung an den Augenlidern*, transitorische Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete), Hornhautödem*, okuläre Hypotonie*, Aderhautabhebung (nach fistulierender Operation)*	
	<u>Timololmaleat-Augentropfen</u>		subjektive und objektive Symptome von Reizerscheinungen an den Augen einschließlich Blepharitis*, Keratitis*, herabgesetzte Hornhautsensibilität und trockene Augen*	Sehstörungen einschließlich Refraktionsänderungen (in einigen Fällen aufgrund des Absetzens einer Miotikatherapie)*	Ptosie, Diplopie, Aderhautabhebung (nach fistulierender Operation)* (siehe Abschnitt 4.4)	Jucken, Tränen, Rötung, verschwommenes Sehen, Hornhauterosion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<u>Timololmaleat-Augentropfen</u>				Tinnitus*	
Herzerkrankungen	<u>Timololmaleat-Augentropfen</u>			Bradykardie*	Schmerzen im Brustbereich*, Palpitationen*, Ödem*, Arrhythmie*, Herzinsuffizienz*, Herzstillstand*, Herzblock	AV-Block, Herzmuskelschwäche
Gefäßerkrankungen	<u>Timololmaleat-Augentropfen</u>				Hypotonie*, Claudicatio, Raynaud-Syndrom*, kalte Hände und Füße*	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<u>COSOPT</u>		Sinusitis		Kurzatmigkeit, respiratorische Insuffizienz, Rhinitis, selten Bronchospasmus	
	<u>Dorzolamid-hydrochlorid-Augentropfen</u>				Epistaxis*	
	<u>Timololmaleat-Augentropfen</u>			Dyspnoe*	Bronchospasmus (vorwiegend bei Patienten mit bereits bestehender bronchospastischer Erkrankung)*, respiratorische Insuffizienz, Husten*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>COSOPT</u>	Geschmacksirritation				
	<u>Dorzolamid-hydrochlorid-Augentropfen</u>		Übelkeit*		Reizung im Rachenbereich, trockener Mund*	
	<u>Timololmaleat-Augentropfen</u>			Übelkeit*, Dyspepsie*	Diarrhö, trockener Mund*	Geschmacksirritation, Bauchschmerzen, Erbrechen

Fortsetzung auf Seite 5



Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse (MedDRA)	Darreichungsform	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	COSOPT				Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)	
	Dorzolamid-hydrochlorid-Augentropfen				Exanthem*	
	Timololmaleat-Augentropfen				Alopezie*, psoriasiformes Exanthem oder Verschlechterung einer Psoriasis*	Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Timololmaleat-Augentropfen				systemischer Lupus erythematodes	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	COSOPT			Urolithiasis		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Timololmaleat-Augentropfen				Peyronie-Krankheit*, Abnahme der Libido	sexuelle Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Dorzolamid-hydrochlorid-Augentropfen		Schwäche/Müdigkeit*			
	Timololmaleat-Augentropfen			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.

die zu ähnlichen systemischen Wirkungen, wie sie bei systemischen Betarezeptorenblockern gesehen wurden, führten, wie z.B. Schwindel, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Bradykardie, Bronchospasmus und Herzstillstand. Die am häufigsten zu erwartenden objektiven und subjektiven Symptome bei Überdosierung von Dorzolamidhydrochlorid 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 oraler 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: S01ED51

#### Wirkmechanismus

COSOPT 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 menschlichen Carboanhydrase II. Die Hemmung der Carboanhydrase im Ziliarkörper des Auges verringert die Kammerwasserproduktion, vermutlich über eine Verlangsamung der Bildung von Bikarbonationen mit einer nachfolgenden Verringerung des Natrium- und Flüssigkeitstransports. Timolol ist ein nicht selektiver Betarezeptorenblocker. Der genaue Wirkungsmechanismus, über den Timololmaleat den Augeninnendruck senkt, ist derzeit noch nicht bekannt, obwohl eine Fluorescein-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 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

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, allein oder zusammen gegeben, bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension zu vergleichen, für die 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 war als die drucksenkende Wirkung der jeweiligen Monotherapie mit 2,0%igem Dorzolamid dreimal täglich oder 0,5%igem Timolol zweimal täglich. Die augeninnendrucksenkende Wirkung von COSOPT zweimal täglich war vergleichbar mit der bei gleichzeitiger 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 abbrechen, im Allgemeinen gut vertragen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Dorzolamidhydrochlorid

Im Gegensatz zu oral verabreichten Carboanhydrasehemmern ermöglicht die topische Anwendung von Dorzolamidhydrochlorid eine direkte Wirkungsentfaltung 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 die für oral verabreichte Carboanhydrasehemmer charakteristischen Elektrolytverschiebungen.

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 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 Verabreichung 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 oraler Gabe 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 Gabe von Dorzolamidhydrochlorid- oder Timololmaleat-Augentropfen bzw. unter gleichzeitig verabreichtem 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 keine bedeutsamen Sicherheitsrisiken für die Anwendung beim Menschen zu erwarten.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid, Hyetellose, Mannitol (Ph.Eur./E 421), Natriumcitrat 2 H<sub>2</sub>O (E 331), Natriumhydroxid (E 524; zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch der Flasche sollte COSOPT nicht länger als 28 Tage verwendet werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die OCUMETER-Plus-Tropfflasche ist ein durchscheinender Polyethylen-Behälter von hoher Dichte mit einer versiegelten Mess-tropfspitze, einem flexiblen, geriffelten Seitenbereich, auf den gedrückt wird, um die Tropfen zu lösen, sowie einer zweiteiligen Verschlusskappe. Der Mechanismus dieser zweiteiligen Verschlusskappe führt dazu, dass beim Erstgebrauch die versiegelte Messtropfspitze durchstoßen wird. Danach rasten beide Teile der Verschlusskappe ineinander ein, so dass während der Aufbewahrungzeit nur eine Verschlusskappe vorhanden ist. Zur Versiegelung ist ein Sicherheitsstreifen am Flaschenetikett vorhanden. Die OCUMETER-Plus-Tropfflasche enthält 5 ml Augentropfen.

COSOPT ist in den folgenden Packungsgrößen erhältlich:

1 × 5 ml (eine Flasche mit 5 ml)

3 × 5 ml (drei Flaschen mit je 5 ml)

6 × 5 ml (sechs Flaschen mit je 5 ml)

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 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

43666.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08.10.1998/10.12.2008

## 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt