

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

COSOPT-S® 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen im Einzeldosisbehältnis

## 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.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen im Einzeldosisbehältnis.

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 eine Monotherapie mit einem topischen Betablocker nicht ausreicht.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Dosierung beträgt 2 × täglich einen Tropfen COSOPT-S<sup>1</sup> in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.

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

Dieses Arzneimittel ist eine sterile Lösung ohne Konservierungsmittel. Die Lösung jedes Einzeldosisbehältnisses muss sofort nach dem Öffnen am (an den) erkrankten Auge(n) angewendet werden. Da nach dem Öffnen des Einzeldosisbehältnisses die Sterilität nicht mehr gewährleistet ist, müssen eventuelle Reste des Inhalts sofort nach der Anwendung verworfen werden.

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.

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

#### Hinweise zur Anwendung:

Da die Einzeldosisbehältnisse in verschiedenen Produktdesigns verfügbar sind, sollten die Patienten über deren korrekte Anwendung informiert werden. Bitte beachten Sie die auf das jeweilige Produktdesign bezogenen Abbildungen und Hinweise zur Anwendung in Abschnitt 6.6.

#### 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-S 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 hyperchlämischer 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 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.

#### Herzkrankungen:

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

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

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

#### 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-S 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 angewandt werden.

#### Immunologie und Überempfindlichkeit

Wie andere lokal am Auge applizierte Arzneimittel kann dieses Arzneimittel systemisch aufgenommen werden. Dorzolamid besitzt eine Sulfonamidogruppe, 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-S 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 Adrenalin-dosis 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

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

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 Timololmaleat-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:**

Ophthalmologische Präparate, 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-S 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. Patienten mit einer dünnen Endothelschicht haben ein erhöhtes Risiko, ein Hornhautödem zu entwickeln. Wenn COSOPT-S 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.

#### **Verwendung von Kontaktlinsen**

Dieses Arzneimittel wurde bei Kontaktlinsenträgern nicht untersucht.

#### **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-S nicht 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, catecholaminspeicherentleerenden 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-S 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 COSOPT-S 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-S 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 Konservierungs-

mittel) 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-S 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-S 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

Es liegen keine Daten hinsichtlich einer Überdosierung beim Menschen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von COSOPT (mit Konservierungsmittel) oder COSOPT-S 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 oraler Einnahme wurde über Somnolenz berichtet; nach topischer Anwendung über Übelkeit, Schwindel, Kopf-

schmerzen, 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-S 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

Systemorganklasse (MedDRA)	Darreichungsform	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
Erkrankungen des Immunsystems	COSOPT-S				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**
<b>Augenerkrankungen</b>	<u>COSOPT-S</u>	Brennen und Stechen	konjunktivale Injektion, verschwommenes Sehen, Hornhauterosion, Jucken der Augen, Tränen			
	<u>Dorzolamid-hydrochlorid-Augentropfen</u>		Lidenzündung*, 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 Refraktationsänderungen (in einigen Fällen aufgrund des Absetzens einer Miotikatherapie)*	Ptosis, Diplopie, Aderhautabhebung (nach fistulierender Operation)* (siehe Abschnitt 4.4)	Jucken, Tränen, Rötung, verschwommenes Sehen, Hornhauterosion
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	<u>Timololmaleat-Augentropfen</u>				Tinnitus*	
<b>Herzerkrankungen</b>	<u>Timololmaleat-Augentropfen</u>			Bradykardie*	Schmerzen im Brustbereich*, Palpitationen*, Ödem*, Arrhythmie*, Herzinsuffizienz*, Herzstillstand*, Herzblock	AV-Block, Herzmuskelschwäche
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<u>Timololmaleat-Augentropfen</u>				Hypotonie*, Claudicatio, Raynaud-Syndrom*, kalte Hände und Füße*	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<u>COSOPT-S</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*	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<u>COSOPT-S</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-S				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-S			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 (mit Konservierungsmittel) beobachtet.

\*\* Zusätzliche Nebenwirkungen wurden unter Betablocker-Augentropfen berichtet und können möglicherweise auch unter COSOPT-S auftreten.

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 COSOPT-S 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 verabreicht) mit der Wirkung von einzeln und kombiniert verabreichtem 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  $\geq 22$  mmHg in einem oder beiden Augen hatte COSOPT-S einen mit COSOPT (mit Konservierungsmittel) vergleichbaren Augeninnendruck senkenden Effekt. Das Sicherheitsprofil von COSOPT-S ähnelte dem von COSOPT (mit Konservierungsmittel).

##### Kinder und Jugendliche

Eine 3-monatige kontrollierte Studie wurde mit dem primären Ziel, die Sicherheit von 2,0%igem Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen bei Kindern unter 6 Jahren zu dokumentieren, durchgeführt. In dieser Studie erhielten 30 Patienten, die höchstens 6 Jah-

re, 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 Verabreichung 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 abbrechen, 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 angewandte 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 Dauer-

therapie 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 oraler Anwendung 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 Dorzolamidhy-

drochlorid- 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-S keine bedeutsamen Sicherheitsrisiken für die Anwendung beim Menschen zu erwarten.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach erstem Öffnen des Beutels sollte COSOPT-S nicht länger als 15 Tage verwendet werden. Danach sind nicht verbrauchte Einzeldosisbehälter zu verworfen.

Das geöffnete Einzeldosisbehälter muss sofort nach der ersten Anwendung verworfen werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

COSOPT-S ist in 0,2-ml-Einzeldosisbehältnissen aus weichem Polyethylen in einem Aluminiumfolienbeutel mit je 15 Einzeldosisbehältnissen erhältlich.

Packungsgrößen:

30 × 0,2 ml (2 Beutel mit je 15 Einzeldosisbehältnissen),

120 × 0,2 ml (8 Beutel mit je 15 Einzeldosisbehältnissen).

Anmerkung: Die Einzeldosisbehältnisse sind in verschiedenen Produktdesigns verfügbar. Bitte beachten Sie die auf das jeweilige Produktdesign bezogenen Abbildungen und Hinweise zur Anwendung in Abschnitt 6.6.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Anwendung

Keine besonderen Anforderungen.

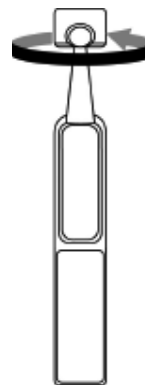
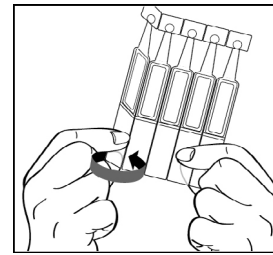
#### Hinweise zur Anwendung

#### **Produktdesign 1**

1. Öffnen Sie den Beutel mit den 15 Einzeldosisbehältnissen. In dem Beutel befinden sich drei Streifen mit je 5 Einzeldosisbehältnissen.

Notieren Sie das Datum auf dem Folienbeutel, an dem Sie den Folienbeutel das erste Mal geöffnet haben.

2. Waschen Sie zuerst Ihre Hände, brechen Sie dann ein Einzeldosisbehältnis von einem Streifen ab und drehen Sie die Spitze des Einzeldosisbehältnisses ab.



3. Beugen Sie den Kopf, wie abgebildet, nach hinten und ziehen Sie das Unterlid leicht herab, damit sich zwischen Ihrem Augenlid und Ihrem Auge eine Tasche bildet. **Berühren Sie nicht mit irgendeinem Teil des Behältnisses Ihr Auge oder die Umgebung Ihres Auges.**



Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie das Arzneimittel anzuwenden ist, fragen Sie Ihren Arzt, Ihren Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Träufeln Sie einen Tropfen in das (die) erkrankte(n) Auge(n), wie von Ihrem Arzt verordnet. Blinzeln Sie nicht, während Sie den Tropfen in Ihr Auge träufeln. Jedes Einzeldosisbehältnis enthält genügend Lösung für beide Augen.

5. Nach der Anwendung von COSOPT-S drücken Sie mit der Fingerspitze auf den inneren Augenwinkel oder schließen Sie etwa 2 Minuten lang die Augenlider. Dies verhindert ein Abfließen von COSOPT-S aus dem Auge über die Nasenhöhle in den Körper.



6. Werfen Sie das Einzeldosisbehältnis nach Gebrauch weg, auch wenn Lösung übriggeblieben ist, um eine Verunreinigung der konservierungsmittelfreien Lösung zu vermeiden.

7. Bewahren Sie die übrigen Einzeldosisbehältnisse im Folienbeutel auf; diese müssen innerhalb von 15 Tagen nach Öffnen des Folienbeutels verwendet werden. Wenn 15 Tage nach Öffnen des Folienbeutels noch Einzeldosisbehältnisse übrig sind, sollten diese weggeworfen werden und ein neuer Folienbeutel geöffnet werden.

Es ist wichtig, die Augentropfen weiterhin wie von Ihrem Arzt verordnet zu verwenden.

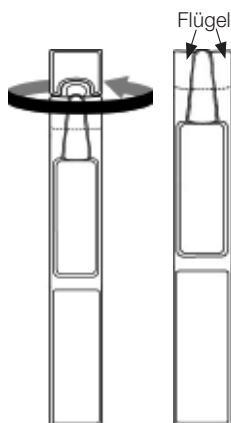
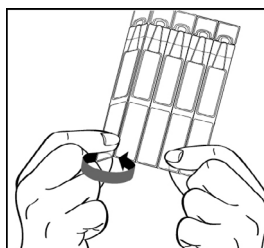
## Produktdesign 2

1. Öffnen Sie den Beutel mit den 15 Einzeldosisbehältnissen. In dem Beutel befinden sich drei Streifen mit je 5 Einzeldosisbehältnissen.

Notieren Sie das Datum auf dem Folienbeutel, an dem Sie den Folienbeutel das erste Mal geöffnet haben.

2. Waschen Sie zuerst Ihre Hände, brechen Sie dann ein Einzeldosisbehältnis von einem Streifen ab und drehen Sie die Spitze des Einzeldosisbehältnisses ab.

Bitte beachten Sie, dass das geöffnete Einzeldosisbehältnis auf beiden Seiten der Tropferspitze „Flügel“ aufweist, die in der folgenden Abbildung dargestellt sind:



3. Halten Sie das Einzeldosisbehältnis so, dass die Flügel an der Seite des Behältnisses auf Ihre Augenwinkel ausgerichtet sind, wie unten abgebildet. Beugen Sie den Kopf, wie abgebildet, nach hinten und ziehen Sie das Unterlid leicht herab, damit sich zwischen Ihrem Augenlid und Ihrem Auge eine Tasche bildet.

**Berühren Sie nicht mit irgendeinem Teil des Behältnisses Ihr Auge oder die Umgebung Ihres Auges.**



Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie das Arzneimittel anzuwenden ist, fragen Sie Ihren Arzt, Ihren Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Träufeln Sie einen Tropfen in das (die) erkrankte(n) Auge(n), wie von Ihrem Arzt verordnet. Blinzeln Sie nicht, während Sie den Tropfen in Ihr Auge träufeln. Jedes Einzeldosisbehältnis enthält genügend Lösung für beide Augen.

5. Nach der Anwendung von COSOPT-S drücken Sie mit der Fingerspitze auf den inneren Augenwinkel oder schließen Sie etwa 2 Minuten lang die Augenlider. Dies verhindert ein Abfließen von COSOPT-S aus dem Auge über die Nasenhöhle in den Körper.



6. Werfen Sie das Einzeldosisbehältnis nach Gebrauch weg, auch wenn Lösung übriggeblieben ist, um eine Verunreinigung der konservierungsmittelfreien Lösung zu vermeiden.

7. Bewahren Sie die übrigen Einzeldosisbehältnisse im Folienbeutel auf; diese müssen innerhalb von 15 Tagen nach Öffnen des Folienbeutels verwendet werden. Wenn 15 Tage nach Öffnen des Folienbeutels noch Einzeldosisbehältnisse übrig sind, sollten diese weggeworfen werden und ein neuer Folienbeutel geöffnet werden.

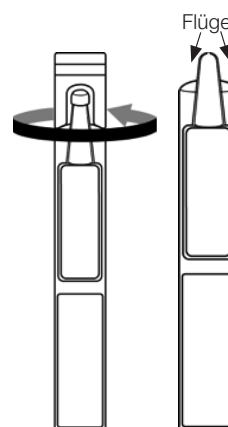
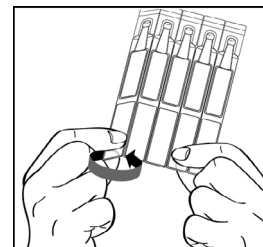
Es ist wichtig, die Augentropfen weiterhin wie von Ihrem Arzt verordnet zu verwenden.

## Produktdesign 3

1. Öffnen Sie den Beutel mit den 15 Einzeldosisbehältnissen. In dem Beutel befinden sich drei Streifen mit je 5 Einzeldosisbehältnissen.

Notieren Sie das Datum auf dem Folienbeutel, an dem Sie den Folienbeutel das erste Mal geöffnet haben.

2. Waschen Sie zuerst Ihre Hände, brechen Sie dann ein Einzeldosisbehältnis von einem Streifen ab und drehen Sie die Spitze des Einzeldosisbehältnisses ab. Bitte beachten Sie, dass das geöffnete Einzeldosisbehältnis auf beiden Seiten der Tropferspitze „Flügel“ aufweist, die in der folgenden Abbildung dargestellt sind:



3. Halten Sie das Einzeldosisbehältnis so, dass die Flügel an der Seite des Behältnisses auf Ihre Augenwinkel ausgerichtet sind, wie unten abgebildet. Beugen Sie den Kopf, wie abgebildet, nach hinten und ziehen Sie das Unterlid leicht herab, damit sich zwischen Ihrem Augenlid und Ihrem Auge eine Tasche bildet.

**Berühren Sie nicht mit irgendeinem Teil des Behältnisses Ihr Auge oder die Umgebung Ihres Auges.**



Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie das Arzneimittel anzuwenden ist, fragen Sie Ihren Arzt, Ihren Apotheker oder das medizinische Fachpersonal

4. Träufeln Sie einen Tropfen in das (die) erkrankte(n) Auge(n), wie von Ihrem Arzt verordnet. Blinzeln Sie nicht, während Sie den Tropfen in Ihr Auge träufeln. Jedes Einzeldosisbehältnis enthält genügend Lösung für beide Augen.

5. Nach der Anwendung von COSOPT-S drücken Sie mit der Fingerspitze auf den inneren Augenwinkel oder schließen Sie etwa 2 Minuten lang die Augenlider. Dies verhindert ein Abfließen von COSOPT-S aus dem Auge über die Nasenhöhle in den Körper.



6. Werfen Sie das Einzeldosisbehältnis nach Gebrauch weg, auch wenn Lösung übriggeblieben ist, um eine Verunreinigung der konservierungsmittelfreien Lösung zu vermeiden.

7. Bewahren Sie die übrigen Einzeldosisbehältnisse im Folienbeutel auf; diese müssen innerhalb von 15 Tagen nach Öffnen des Folienbeutels verwendet werden. Wenn 15 Tage nach Öffnen des Folienbeutels noch Einzeldosisbehältnisse übrig sind, sollten diese weggeworfen werden und ein neuer Folienbeutel geöffnet werden.

Es ist wichtig, die Augentropfen weiterhin wie von Ihrem Arzt verordnet zu verwenden.

#### 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

65408.00.00

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

5. Juli 2006/10. Dezember 2008

#### 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2015

#### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt