

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

**Cosopt**

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Augentropfen enthält:

22,26 mg Dorzolamidhydrochlorid (entsprechend Dorzolamid 20,0 mg) und

6,83 mg Timololmaleat (entsprechend Timolol 5,0 mg).

## 3. Darreichungsform

Augentropfen

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Cosopt ist indiziert bei der Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder Pseudoexfoliationsglaukom, wenn die Monotherapie mit einem topischen Betablocker nicht ausreicht.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Wird ein anderes topisches Augenmedikament angewandt, sollten Cosopt und das andere Präparat in einem Abstand von mindestens 10 Minuten appliziert werden.

Weitere Informationen siehe unter Abschnitt 6.6 Hinweise für die Handhabung.

*Anwendung bei Kindern*

Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern sind noch nicht erwiesen.

### 4.3 Gegenanzeigen

Cosopt ist kontraindiziert bei Patienten mit

- bestimmten Atemwegserkrankungen einschließlich Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese sowie schweren chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen
- Sinusbradykardie, AV-Block II. und III. Grades, symptomatischer Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder hyperchlorämischer Azidose
- Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile dieses Produktes.

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

### 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### *Kardiovaskuläre Reaktionen/Atemwegsreaktionen*

Wie andere lokal am Auge verabreichte Medikamente kann dieses Arzneimittel systemisch aufgenommen werden. Der Bestandteil Timololmaleat ist ein Betablocker. Daher können bei topischer Anwendung dieselben Nebenwirkungen wie unter systemischer Therapie mit Betablockern auftreten einschließlich Verschlechterung einer Prinzmetal-Angina, Verschlechterung von schweren peripheren und zentralen Durchblutungsstörungen und Hypotonie.

Wegen des Bestandteils Timololmaleat sollte eine Herzinsuffizienz vor Therapiebeginn mit Cosopt angemessen eingestellt werden. Bei Patienten mit schweren Herzerkrankungen in der Anamnese ist auf Anzeichen einer Herzinsuffizienz zu achten und der Puls zu kontrollieren.

Nach Anwendung von Timololmaleat wurde über Wirkungen auf die Atemwege und das Herz berichtet, bis hin zu Todesfällen aufgrund von Bronchospasmen bei Asthmatikern und in seltenen Fällen aufgrund von Herzversagen.

**Leberfunktionsstörungen**

Cosopt wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht geprüft und sollte daher bei solchen Patienten mit Vorsicht angewandt werden.

**Immunologie und Überempfindlichkeitsreaktionen**

Wie andere lokal am Auge verabreichte Medikamente kann dieses Arzneimittel systemisch aufgenommen werden. Der Bestandteil Dorzolamidhydrochlorid ist ein Sulfonamid. Daher können bei topischer Anwendung dieselben Nebenwirkungen wie unter systemischer Therapie mit Sulfonamiden auftreten. Wenn Anzeichen schwerwiegender Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, ist das Medikament abzusetzen.

In klinischen Studien wurde bei Langzeitgabe von Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen über lokale Nebenwirkungen am Auge, in erster Linie Konjunktivitis und Lidreaktionen berichtet. Einige dieser Reaktionen zeigten das klinische Bild und den Verlauf einer allergieartigen Reaktion, die sich nach Absetzen der medikamentösen Therapie zurückbildete. Ähnliche Reaktionen wurden auch mit Cosopt berichtet. Wenn solche Reaktionen beobachtet werden, sollte ein Abbruch der Therapie mit Cosopt erwogen werden.

Patienten, bei denen anamnestisch eine Atopie oder eine schwerwiegende allergische Reaktion auf verschiedene Allergene bekannt ist, können unter Betablockergabe heftiger als normal auf die wiederholte zufällige, diagnostische oder therapeutische Exposition gegenüber solchen Allergenen reagieren. Diese Patienten sprechen möglicherweise nicht auf die übliche Adrenalindosis zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen an.

**Begleittherapie**

Möglicherweise besteht eine additive Wirkung der bekannten systemischen Wirkungen der Carboanhydrasehemmung bei Patienten, die Carboanhydrasehemmer gleichzeitig oral und topisch erhalten. Die gleichzeitige Gabe von Dorzolamid und oralen Carboanhydrasehemmern wird nicht empfohlen.

Bei Patienten, die bereits einen systemischen Betarezeptorenblocker erhalten und zusätzlich Cosopt bekommen, sollte auf eine mögliche additive Wirkung sowohl auf den Augeninnendruck als auch auf die bekannten systemischen Wirkungen einer Betablockade geachtet werden. Die gleichzeitige Anwendung von zwei lokalen Betarezeptorenblockern wird nicht empfohlen.

**Absetzen der Therapie**

Eine schwere lang anhaltende Hypotonie wurde bei einigen Patienten nach Verabreichung systemischer Betablocker während der Anästhesie beobachtet. Daher wird ein schrittweises Absetzen von Cosopt vor einer geplanten Operation empfohlen.

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**

Die Therapie mit Betablockern kann bestimmte Symptome einer Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Hypoglykämie verschleiern.

Die Therapie mit Betablockern kann bestimmte Symptome einer Schilddrüsenüberfunktion verschleiern. Das abrupte Absetzen einer Betablockertherapie kann eine Verschlimmerung der Symptome herbeiführen.

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-Base-Haushaltes, insbesondere bei Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen in Zusammenhang gebracht. Obwohl keine Störungen des Säure-Base-Haushaltes bei Cosopt beobachtet wurden, wurde selten 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 von Cosopt bestehen.

**Sonstiges**

Die Therapie von Patienten mit akutem Winkelblockglaukom erfordert zusätzliche therapeutische Maßnahmen zu den augeninnendrucksenkenden Medikamenten.

Cosopt wurde bei Patienten mit akutem Winkelblockglaukom nicht geprüft.

Es wurde über Hornhautödeme und irreversible Hornhautdekomensationen bei Patienten mit vorbestehenden chronischen

Hornhautdefekten und/oder intraokularer Operation in der Anamnese während der Anwendung von Dorzolamid berichtet. Topisches Dorzolamid sollte bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Nach fistulierenden Operationen wurde bei Anwendung von Arzneimitteln, die die Kammerwasserproduktion hemmen, über Aderhautabhebung gleichzeitig mit okulärer Hypotonie 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**

Cosopt enthält als Konservierungsstoff Benzalkoniumchlorid, das sich in weichen Kontaktlinsen ablagern kann; daher sollte Cosopt nicht während des Tragens dieser Kontaktlinsen angewendet werden. Die Kontaktlinsen sollten vor der Anwendung der Tropfen herausgenommen und erst nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden.

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

Gezielte Studien hinsichtlich Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten wurden mit Cosopt nicht durchgeführt.

In klinischen Studien wurde Cosopt 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 jedoch möglicherweise zu einer Wirkungsverstärkung und zur Auslösung einer Hypotonie und/oder einer deutlichen Bradykardie kommen, wenn Timololmaleat-Augentropfen zusammen mit oralen Kalziumkanalblockern, katecholaminspeicherentleerenden Medikamenten oder Betarezeptorenblockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika, Narkotika und Monoaminooxidase(MAO)-Hemmern verabreicht werden.

Eine verstärkte systemische Betablockade (z. B. verminderte Herzfrequenz) wurde während der Behandlung mit einer Kombination von Chinidin und Timolol berichtet, möglicherweise weil Chinidin die Metabolisierung von Timolol über das P450-Enzym CYP2D6 hemmt.

Der Dorzolamidanteil von Cosopt ist ein Carboanhydrasehemmer, der, obwohl topisch appliziert, systemisch aufgenommen wird. In klinischen Studien traten Störungen des Säure-Base-Haushaltes unter Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen nicht auf. Jedoch wurden diese Störungen bei Gabe von oralen Carboanhydrasehemmern beobachtet und führten in einigen Fällen zu Wechselwirkungen (z. B. toxische Wirkung unter hoch dosierter Therapie mit Salicylaten).

Daher sollte die Möglichkeit solcher Wechselwirkungen bei Patienten, die Cosopt erhalten, berücksichtigt werden.

Obwohl Cosopt allein eine geringe oder keine Wirkung auf die Pupillenweite hat, wurde gelegentlich über eine Erweiterung der Pupille bei gleichzeitiger Anwendung von Timololmaleat-Augentropfen und Adrenalin berichtet.

Betablocker können die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika verstärken.

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

### **4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit**

#### **Anwendung während der Schwangerschaft**

Es wurden keine Untersuchungen bei Schwangeren durchgeführt. Bei Kaninchen wurden bei Gabe von Dorzolamid in maternotoxischen Dosen in Verbindung mit einer metabolischen Azidose Missbildungen der Wirbelkörper beobachtet. Cosopt darf während der Schwangerschaft nicht angewandt werden.

#### **Anwendung während der Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid in die Muttermilch übertritt. Bei säugenden Ratten, die Dorzolamid erhielten, wurde beim Nachkömmling eine Verringerung der Körpergewichtszunahme beobachtet. Timolol erscheint in der Muttermilch. Cosopt darf während der Stillzeit nicht angewandt werden.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

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

## 4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurden keine für Cosopt spezifischen Nebenwirkungen beobachtet; die Nebenwirkungen blieben auf diejenigen beschränkt, welche zuvor für Dorzolamidhydrochlorid und/oder Timololmaleat berichtet worden waren. Generell waren die allgemeinen Nebenwirkungen nur leicht ausgeprägt und führten nicht zu einem Behandlungsabbruch.

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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden entweder in klinischen Studien oder nach Markteinführung beobachtet:

### *Auge:*

Brennen und Stechen, Hornhauterosion, konjunktivale Injektion, Verschwommensehen, Tränen, Jucken der Augen

### *Respirationstrakt:*

Kurzatmigkeit, respiratorische Insuffizienz

### *Überempfindlichkeit:*

subjektive und objektive Symptome von systemischen allergischen Reaktionen einschließlich selten Bronchospasmen

### *Nasenrachenraum:*

Geschmacksirritationen, Sinusitis, Rhinitis

### *Nieren/Urogenitaltrakt:*

Urolithiasis

### *Haut:*

Kontaktdermatitis.

Zusätzliche Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit einem der Bestandteile beobachtet wurden und mögliche Nebenwirkungen von Cosopt sein können, sind:

### ***Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen:***

#### *Augen:*

Lidentzündung, Lidreizung, Krustenbildung an den Augenlidern, Reizungen z. B. Rötung, Schmerzen, Hornhautödem, Iridozyklitis, transitorische Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete), okuläre Hypotonie und Aderhautabhebung nach fistulierenden Operationen (siehe auch 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

#### *Nervensystem:*

Kopfschmerzen, Schwäche/Müdigkeit, Benommenheit, Parästhesien

#### *Überempfindlichkeit:*

objektive und subjektive Symptome von lokalen Reaktionen einschließlich Reaktionen am Augenlid und systemischen allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, Pruritus, selten Bronchospasmen

#### *Sonstige Nebenwirkungen:*

Exantheme, Übelkeit

#### *Respirationstrakt:*

Epistaxis

#### *Haut:*

Reizung im Rachenbereich, Mundtrockenheit.

### ***Timololmaleat-Augentropfen:***

#### *Sinnesorgane:*

objektive und subjektive Symptome von Reizerscheinungen an den Augen einschließlich Blepharitis, Keratitis, herabgesetzte Hornhautsensibilität und trockene Augen; Sehstörungen einschließlich Veränderungen der Brechkraft (aufgrund des Absetzens einer Miotikatherapie in einigen Fällen), Diplopie, Ptosis, Aderhautabhebung (nach fistulierenden Operationen), Tinnitus

*Herz-Kreislauf:*

Bradykardie, Arrhythmie, Hypotonie, Synkope, Herzblock, zerebrovaskulärer Insult, zerebrale Ischämie, dekompensierte Herzinsuffizienz, Palpitationen, Herzstillstand, Ödeme, Claudicatio, Raynaud-Syndrom, kalte Hände und Füße

*Respirationstrakt:*

Bronchospasmen (vorwiegend bei Patienten mit bereits bestehender bronchospastischer Erkrankung), Dyspnoe, Husten

*Sonstige Nebenwirkungen:*

Kopfschmerzen, Schwächegefühl, Müdigkeit, Schmerzen im Brustbereich

*Haut:*

Alopezie, psoriasiforme Exantheme oder Verschlechterung der Psoriasis

*Überempfindlichkeitsreaktionen:*

objektive und subjektive Symptome von allergischen Reaktionen einschließlich Anaphylaxie, Angioödem, Urtikaria, lokalisierte und generalisierte Exantheme

*Nervensystem/Psychiatrie:*

Benommenheit, Depressionen, Schlaflosigkeit, Alpträume, Gedächtnisverlust, Verstärkung der objektiven und subjektiven Symptome der Myasthenia gravis, Parästhesien

*Magen-Darm-Trakt:*

Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Mundtrockenheit

*Urogenitaltrakt:*

Verminderung der Libido, Peyronie-Krankheit

*Immunologie:*

systemischer Lupus erythematodes.

*Laborbefunde*

Cosopt wurde in klinischen Studien nicht mit klinisch relevanten Elektrolytverschiebungen in Verbindung gebracht.

## 4.9 Überdosierung

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

Es gibt Berichte über versehentliche Überdosierung von Timololmaleat-Augentropfen, die zu ähnlichen systemischen Wirkungen, wie sie bei systemischen Betarezeptorenblockern gesehen wurden, führten, wie z. B. Benommenheit, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Bradykardie, Bronchospasmus und Herzstillstand. Die am häufigsten zu erwartenden objektiven und subjektiven Symptome bei Überdosierung von Dorzolamidhydrochlorid sind Elektrolytverschiebungen, Entwicklung einer Azidose und möglicherweise Auswirkungen auf das ZNS.

Es liegen nur begrenzte Informationen hinsichtlich einer Überdosierung beim Menschen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von Dorzolamidhydrochlorid vor. Folgendes wurde bei oraler Einnahme berichtet: Somnolenz; bei topischer Anwendung: Übelkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, verändertes Träumen und Dysphagie.

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 sich nicht rasch dialysieren lässt.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: S01E D51

(Ophthalmologika-Betablocker-Timolol, Kombinationen)

### **Wirkungsmechanismus**

Cosopt besteht aus zwei Wirkstoffen: Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat.

Jeder dieser beiden Wirkstoffe senkt den erhöhten Augeninnendruck durch eine Verringerung der Kammerwasserproduktion, aber über einen unterschiedlichen Wirkungsmechanismus.

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 Bikarbonat-Ionen 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 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 Kombinationseffekt dieser beiden Wirkstoffe hat eine zusätzliche Senkung des Augeninnendrucks im Vergleich zur alleinigen Verabreichung jedes Bestandteils zur Folge.

Nach topischer Applikation am Auge senkt Cosopt den Augeninnendruck, unabhängig davon, ob ein Glaukom besteht oder nicht. Erhöhter Augeninnendruck ist ein Hauptrisikofaktor bei der Entstehung von Sehnervenschäden und glaukombedingtem Gesichtsfeldverlust. Cosopt senkt den intraokularen Druck ohne die üblichen Nebenwirkungen von Miotika wie Nachtblindheit, Akkommodationsspasmus und Pupillenverengung.

### **Pharmakodynamische Wirkungen**

#### *Klinische Wirkungen*

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### **Dorzolamidhydrochlorid**

Im Gegensatz zur oralen Gabe von Carboanhydrasehemmern entfaltet die topische Anwendung von Dorzolamidhydrochlorid ihre Wirkung direkt im Auge bei einer wesentlich niedrigeren Dosis und daher geringerer systemischer Exposition. In klinischen Studien führte dies zu einer Augeninnendrucksenkung ohne Störungen des Säure-Base-Haushaltes oder Elektrolytverschiebungen, die charakteristisch für oral verabreichte Carboanhydrasehemmer sind.

Nach topischer Applikation gelangt Dorzolamid in den systemischen Blutkreislauf. Um das mögliche Ausmaß einer systemischen Carboanhydrasehemmung nach topischer Gabe zu erfassen, wurden die Konzentrationen von Wirksubstanz und Metabolit in den roten Blutkörperchen und im Plasma sowie die Carboanhydrasehemmung in den roten Blutkörperchen gemessen. Unter Dauertherapie reichert sich Dorzolamid in den roten Blutkörperchen als Folge der selektiven Bindung an die Carboanhydrase II (CA II) an, während extrem niedrige Konzentrationen der freien Wirksubstanz im Plasma verbleiben.

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

Halbwertszeit von ca. vier Monaten führt.

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

#### ***Timololmaleat***

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die okulären und systemischen Sicherheitsprofile der einzelnen Wirkstoffe wurden gründlich untersucht. Darüber hinaus wurden keine Nebenwirkungen am Auge bei Tieren gesehen, die topisch mit Dorzolamidhydrochlorid- oder Timololmaleat-Augentropfen bzw. mit gleichzeitig verabreichtem Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat behandelt wurden. *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien mit jedem der Bestandteile ergaben kein mutagenes Potenzial. Deshalb werden unter therapeutischen Dosen von Cosopt keine bedeutsamen Risiken für die menschliche Sicherheit erwartet.

## **6. Pharmazeutische Angaben**

### **6.1 Hilfsstoffe**

Hydroxyethylcellulose, D-Mannitol, Natriumcitrat 2 H<sub>2</sub>O, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.

Benzalkoniumchlorid (0,0075 %) ist als Konservierungsstoff enthalten.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Keine bekannt.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Entsprechend der im Lieferland festgelegten Haltbarkeitsdauer.

Nach Anbruch der Flasche darf Cosopt nicht länger als 4 Wochen verwendet werden.

### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Flasche im Umkarton aufbewahren. Nach Anbruch der Flasche darf Cosopt nicht länger als 4 Wochen verwendet werden.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die OCUMETER-Plus-Tropfflasche ist ein durchsichtiger Polyethylen-Behälter von hoher Dichte mit einer versiegelten Messtropfspitze, 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 Aufbrauchszeit 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 x 5 ml (eine Flasche mit 5 ml)

3 x 5 ml (drei Flaschen mit je 5 ml)

6 x 5 ml (sechs Flaschen mit je 5 ml)

## 6.6 Hinweise für die Handhabung

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Spitze des Tropfers nicht mit den Augen und den die Augen umgebenden Geweben in Berührung kommen darf.

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.

Hinweise für die Handhabung

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. Ziehen Sie den Sicherheitsstreifen ab um die Versiegelung zu brechen.
3. Zum Öffnen der Flasche schrauben Sie die Verschlusskappe in Pfeilrichtung auf.
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 Tropfen in das Auge gelangt, wie von Ihrem Arzt angewiesen.

*Berühren Sie mit der Tropferspitze nicht Ihr Auge oder Augenlid.*

6. Falls von Ihrem Arzt angeordnet, wiederholen Sie die Schritte 4 und 5 am anderen Auge.
7. Schrauben Sie die Verschlusskappe wieder fest auf die Flasche. Überdrehen Sie die Verschlusskappe jedoch nicht.
8. Die speziell entwickelte Tropferspitze gibt einen genau abgemessenen Tropfen ab. Vergrößern Sie deshalb bitte NICHT die Öffnung der Tropferspitze.
9. Der letzte Rest von Cosopt kann aufgrund der Beschaffenheit der Flasche nicht ausgetropft werden. Dies sollte Sie nicht beunruhigen, da eine Extramenge Cosopt hinzugefügt wurde und Ihnen die volle von Ihrem Arzt verschriebene Menge von 5 ml zu Verfügung steht. Versuchen Sie nicht die Restmenge aus der Flasche zu entfernen.

## 7. Pharmazeutischer Unternehmer

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH  
Am Gänslehen 4-6  
83451 Piding  
Tel.: 08651/704-0  
Fax: 08651/704-324

## 8. Zulassungsnummer

54079.00.00

## 9. Datum der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

14.11.2002

## 10. Stand der Information

Juni 2002

## 11. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Der pharmazeutische Unternehmer hat deshalb für dieses Arzneimittel der zuständigen Bundesoberbehörde einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.

Februar 2003