1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CosDuo® 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 20 mg Dorzolamid (als Hydrochlorid) und 5 mg Timolol (als Maleat). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung
Klare, farblose, leicht viskose wässrige Lösung mit einem pH-Wert zwischen 5,0 bis 6,0 und einer Osmolalität von 251 – 289 mOsM/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Indiziert für die Behandlung des erhöhten Augeninnendruckes (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder pseudoexfoliativem Glaukom, wenn eine Monotherapie mit einem topischen Betablocker nicht ausreichend ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Dosis beträgt zweimal täglich einen Tropfen Cosduo in den Bindehautsack des/der betroffenen Auges/Augen.
Falls noch ein anderes lokales Ophthalmikum angewendet wird, sollen Cosduo und das andere Arzneimittel in einem Abstand von mindestens 10 Minuten angewendet werden.
Cosduo Augentropfen ist eine sterile Lösung die keinen Konservierungsstoff enthält. Die Lösung im Multidosisbehältnis kann bis zu 28 Tage nach dem erstmaligen Öffnen zur Behandlung des/der betroffenen Auges/Augen verwendet werden.

Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden sich vor Gebrauch des Arzneimittels die Hände zu waschen und die Tropferspitze des Behältnisses weder mit dem Auge noch mit dessen Umgebung in Kontakt zu bringen, da dies zu Verletzungen des Auges führen könnte.

Patienten sind weiterhin darauf hinzuweisen, dass Lösungen zur Anwendung am Auge bei falscher Handhabung durch häufig vorkommende Bakterien, die bekanntermaßen Augenentzündungen hervorrufen können, kontaminiert werden können. Die Anwendung kontaminierter Lösungen kann zu ernsthaften Augenschäden und daraus resultierend auch zum Sehverlust führen.

Pädiatrische Bevölkerung
Die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten ist nicht belegt.

Die Sicherheit bei pädiatrischen Patienten unter 2 Jahren ist nicht belegt. (Zu Informationen zur Sicherheit bei pädiatrischen Patienten ≥ 2 Jahren und < 6 Jahren, siehe Abschnitt 5.1).

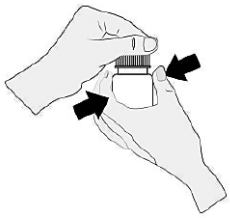
Art der Anwendung

Bevor die Augentropfen angewendet werden:

- Der Anwender soll angewiesen werden vor dem Öffnen der Flasche die Hände zu waschen.
- Dem Anwender ist mitzuteilen, dass er dieses Arzneimittel nicht anwenden darf, wenn er schon vor dem ersten Öffnen feststellt, dass das Sicherheitssiegel am Flaschenhals bereits gebrochen ist.
- Vor der allerersten Anwendung, bevor ein Tropfen in das Auge eingetropft wird, muss der Patient die Handhabung der Flasche einmal üben und durch langsames Drücken der Flasche einen Tropfen abgeben – weg vom Auge
- Sobald der Patient sicher nur einen Tropfen pro Anwendung abgeben kann, muss der Patient eine für die Anwendung der Augentropfen möglichst bequeme Position einnehmen (der Patient kann sitzen, sich hinlegen oder vor einem Spiegel stehen).

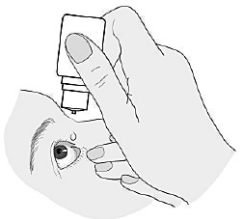
Instillation:

1. Die Flasche soll direkt unterhalb der Kappe gehalten werden. Zum Öffnen der Flasche muss die Kappe gedreht werden. Um eine Kontamination der Lösung zu vermeiden, darf die Tropferspitze der Flasche mit Nichts in Berührung kommen.



2. Der Patient soll seinen Kopf zurücklegen und die Flasche über das Auge halten.
3. Der Patient soll das Unterlid nach unten ziehen und nach oben schauen. Die Flasche soll sanft in der Mitte zusammengedrückt werden und ein Tropfen soll in das Auge des Patienten fallen können. Es ist zu beachten, dass es, zwischen dem Zusammendrücken der Flasche und der Tropfenbildung, einige Sekunden Verzögerung geben kann. Die Flasche darf nicht zu stark gedrückt werden.

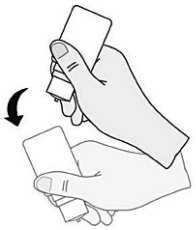
   Der Patient soll angewiesen werden, sich Hilfe bei seinem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal zu holen, wenn er sich nicht sicher ist, wie er das Arzneimittel verabreichen soll.



4. Der Patient soll einige Male blinzeln, so dass sich der Tropfen über das Auge verteilen kann.

5. Nach der Verwendung von Cosduo, soll der Patient das Auge schließen und die innere Ecke des Auges mit einem Finger für etwa zwei Minuten drücken. Durch das Abdrücken des Tränenkanals oder das Schließen des Augenlides für 2 Minuten wird die systemische Resorption verringert. Dies kann zu einem Rückgang der systemischen Nebenwirkungen und einem Anstieg der lokalen Arzneimittelwirkung führen.

6. Wenn nötig, sollten die Anleitungsschritte 2.-5. wiederholt werden, um auch das andere Auge zu behandeln. Dem Patienten muss klar mitgeteilt werden, wenn nur ein Auge behandelt werden soll und auch welches es ist.
7. Nach der Anwendung und vor dem Wiederverschließen soll die Flasche, ohne die Tropferspitze zu berühren, einmal abwärtsgerichtet geschüttelt werden, damit eventuell an der Tropferspitze verbliebene Flüssigkeit entfernt wird. Dies ist notwendig um auch die Abgabe von Tropfen zu einem späteren Zeitpunkt sicherzustellen.



8. Am Ende der 28-tägigen Gebrauchsdauer des Arzneimittels, wird noch etwas Cosduo in der Flasche verbleiben. Es darf nicht versucht werden die nach Beendigung der Behandlung des Patienten noch verbliebene Menge Cosduo weiterhin anzuwenden. Die Patienten dürfen die Augentropfen nicht länger als 28 Tage nach erstmaligem Öffnen der Flasche verwenden.

4.3 Gegenanzeigen

Cosduo ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- reaktiven Atemwegserkrankungen einschließlich Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese oder

schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialem Block, atrioventrikulärem Block zweiten oder dritten Grades (der nicht mit einem Schrittmacher kontrolliert wird), manifester Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock
- schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder hyperchlorämischer Azidose
- Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Diese Angaben beziehen sich auf die einzelnen Wirkstoffe und sind nicht nur auf die Kombination beschränkt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiovaskuläre/respiratorische Reaktionen
Wie andere topisch angewendete Ophthalmika wird Timolol systemisch absorbiert. Aufgrund der Beta-adrenergen Komponente Timolol, können die gleichen Arten kardiovaskulärer, pulmonaler und anderer Nebenwirkungen auftreten wie bei systemischen Betarezeptorenblockern. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen nach Anwendung topischer Ophthalmika ist niedriger als bei systemischer Anwendung. Wie die systemische Absorption gesenkt werden kann, siehe Abschnitt 4.2.

Herzerkrankungen

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

Aufgrund ihrer negativen Auswirkung auf die Überleitungszeit sollen Betablocker nur mit Vorsicht bei Patienten mit Herzblock ersten Grades angewendet werden.

Gefäßerkrankungen
Patienten mit schwerer peripherer Zirkulationsstörung/schweren Zirkulationserkrankungen (z. B. schwere Formen des Raynaud-Syndroms) sind mit Vorsicht zu behandeln.

Atemwegserkrankungen
Bei Patienten mit Asthma wurde nach der Anwendung einiger ophthalmischer Betablocker über Reaktionen an den Atemwegen einschließlich Tod infolge von Bronchospasmus berichtet.
Bei Patienten mit leichter/mäßiger chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) ist Cosduo mit Vorsicht und nur dann anzuwenden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Leberinsuffizienz
Cosduo wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht geprüft und soll daher bei solchen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Immunologie und Überempfindlichkeit
Wie andere lokal angewendete Ophthalmika kann dieses Arzneimittel systemisch aufgenommen werden. Dorzolamid enthält eine Sulfonamidgruppe, die auch in Sulfonamiden vorhanden ist. Daher können bei topischer Anwendung dieselben Nebenwirkungen wie unter systemischer Therapie mit Sulfonamiden auftreten, einschließlich schwerwiegender Reaktionen wie dem Stevens-Johnson Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse.
Wenn Anzeichen schwerwiegender Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss dieses Arzneimittel abgesetzt werden.
Lokale Nebenwirkungen am Auge ähnlich denen, die bei der Anwendung von Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen berichtet wurden, wurden auch bei diesem Arzneimittel beobachtet. Falls solche Reaktionen auftreten, ist ein Abbruch der Behandlung mit Cosduo zu erwägen.
Patienten, bei denen anamnestisch eine Atopie oder eine schwere anaphylaktische Reaktion auf verschiedene Allergene bekannt ist, können unter Betablockern heftiger als normal auf eine wiederholte versehentliche, diagnostische oder therapeutische Exposition gegenüber solchen Allergenen reagieren. Solche Patienten sprechen möglicherweise nicht auf die übliche Adrenalindosis zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen an.

Begleitende Therapie

Die Wirkung auf den Augeninnendruck bzw. die bekannten Wirkungen der systemischen Betablockade können verstärkt werden, wenn Timolol an Patienten angewendet wird, die bereits einen systemischen Betablocker erhalten. Die Reaktion dieser Patienten muss engmaschig überwacht werden. 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 Behandlung

Wenn bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ein Absetzen von Timololmaleat enthaltenden Augentropfen erforderlich ist, soll dies wie bei systemischen Betablockern ausschleichend erfolgen.

Zusätzliche Wirkungen einer Betablockade

Hypoglykämie/Diabetes
Eine Behandlung mit Betablockern darf bei Patienten mit spontanen Hypoglykämien oder labilem Diabetes nur mit großer Vorsicht erfolgen, da Betablocker bestimmte Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können.
Auch bestimmte Symptome einer Hyperthyreose können durch eine Behandlung mit Betablockern maskiert werden. Das abrupte Absetzen einer Betablockertherapie kann eine Verschlimmerung der Symptome herbeiführen.

Hornhauterkrankungen
Ophthalmische Betablocker können trockene Augen hervorrufen. Patienten mit Hornhauterkrankungen sind mit Vorsicht zu behandeln.

Operative Anästhesie
Ophthalmische Präparate mit Betablockern können die systemischen Wirkungen der Beta-Agonisten, z. B. von Adrenalin, hemmen. Der Anästhesist muss informiert werden, wenn der Patient derzeit Timolol erhält.
Eine Behandlung 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 unter der Therapie mit Dorzolamid/Timolol Augentropfen (konservierte Form) keine Störungen des Säure-Basen-Haushalts beobachtet wurden, wurde über seltene Fälle von Urolithiasis berichtet. Da Dorzolamid/Timolol Augentropfen unkonserviert einen topischen Carboanhydrasehemmer enthält, der systemisch resorbiert wird, kann bei Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen ein erhöhtes Risiko für eine Urolithiasis während der Behandlung mit diesem Arzneimittel bestehen.

Sonstiges
Die Therapie von Patienten mit akutem Winkelblockglaukom erfordert außer Arzneimitteln zur Senkung des Augeninnendrucks zusätzliche therapeutische Maßnahmen. Bei Patienten mit akutem Winkelblockglaukom wurde dieses Arzneimittel nicht geprüft.

Während der Anwendung von Dorzolamid wurde bei Patienten mit bestehenden chronischen Hornhautdefekten und/oder intraokularen Operationen in der Anamnese über Hornhautödem und irreversible Hornhautdekompensation berichtet.
Es gibt ein erhöhtes Potential für eine Entwicklung von Hornhautödemen bei Patienten mit niedriger Endothelzellen-Anzahl. Bei solchen Patienten soll Dorzolamid/Timolol mit Vorsicht angewendet werden.
Aderhautabhebung wurde im Zusammenhang mit der Anwendung einer Therapie zur Unterdrückung der Kammerwasserbildung (z. B. Timolol, Acetazolamid) nach Filtrationsoperationen berichtet.
Wie bei der Anwendung anderer Antiglaukomatosa wurde bei einigen Patienten nach längerer Therapie über ein vermindertes Ansprechen auf Timololmaleat-Augentropfen berichtet. Jedoch wurden in klinischen Studien, in denen 164 Patienten mindestens 3 Jahre lang überwacht wurden, nach der Ersteinstellung keine wesentlichen Veränderungen des mittleren Augeninnendrucks beobachtet.
Patienten, die bereits einmal allergisch auf Silber reagiert haben, dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden da die abgegebenen Tropfen Spuren von Silber aus dem Behältnis enthalten könnten.

Verwendung von Kontaktlinsen
Dieses Arzneimittel wurde nicht an Patienten getestet, die Kontaktlinsen trugen.

Kinder und Jugendliche
Siehe Abschnitt 5.1.

Doping Hinweis
Die Anwendung von Cosduo kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Dorzolamid/Timolol (ohne Konservierungsmittel) durchgeführt.

In klinischen Studien wurde dieses Arzneimittel gleichzeitig mit den folgenden systemischen Arzneimitteln ohne Auftreten von Wechselwirkungen angewendet: ACE-Hemmer, Kalziumkanalblocker, Diuretika, nicht steroidale Antiphlogistika einschließlich Acetylsalicylsäure und Hormone (z. B. Östrogen, Insulin, Thyroxin).

Es kann jedoch zu einer Wirkungsverstärkung sowie zur Auslösung einer Hypotonie und/oder einer deutlichen Bradykardie kommen, wenn Timololmaleat-Augentropfen zusammen mit oralen Kalziumkanalblockern, katecholaminspeicherentleerenden Arzneimitteln oder Betarezeptorenblockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika, Guanethidin, Narkotika und Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern angewendet werden.

Während der gleichzeitigen Behandlung mit CYP2D6-Hemmern (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol wurde über eine verstärkte systemische Betablockade (z. B. verminderte Herzfrequenz, Depressionen) berichtet.

Wenngleich Dorzolamid/Timolol (konserviert) allein keinen Effekt auf die Pupillengröße hat, so wurde gelegentlich Mydriasis infolge gleichzeitiger Anwendung mit ophthalmologischen Betablockern und Adrenalin (Epinephrin) berichtet.

Betablocker können die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika verstärken.

Orale Betablocker können eine Hypertonie verstärken, die nach Absetzen von Clonidin als Folge von Rebound-Effekten auftreten kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Dorzolamid/Timolol soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Dorzolamid
Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten über Schwangere vor, die Dorzolamid erhielten. Bei Kaninchen bewirkte die Gabe von Dorzolamid in maternotoxischen Dosen teratogene Effekte (siehe Abschnitt 5.3).

Timolol
Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Timolol bei Schwangeren vor. Timolol soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn dies ist eindeutig notwendig.

Zu einer Reduktion der systemischen Resorption, siehe Abschnitt 4.2.

Epidemiologische Studien zeigten kein erhöhtes Risiko für Missbildungen, jedoch bei oraler Anwendung von Betablockern ein Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerung. Zusätzlich wurden beim Neugeborenen Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atemnot und Hypoglykämie) beobachtet, wenn Betablocker bis zur Geburt angewendet wurden. Wird dieses Arzneimittel bis zur Geburt angewendet, muss das Neugeborene in den ersten Lebenstagen sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid in die Muttermilch übergeht. Bei der Nachkommenschaft von säugenden Ratten unter Dorzolamid zeigte sich eine verminderte Gewichtszunahme.

Betablocker werden mit der Muttermilch ausgeschieden. Jedoch ist es bei therapeutischen Timolol-Dosen unwahrscheinlich, dass ausreichende Mengen in der Muttermilch vorliegen würden, um klinische Symptome einer Betablockade beim Säugling hervorzurufen. Zu einer Reduktion der systemischen Resorption, siehe Abschnitt 4.2.

Wenn eine Behandlung mit Cosduo erforderlich ist, soll nicht gestillt werden.

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

Es wurden keine Studien zur Auswirkung dieses Arzneimittels auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen 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 einer klinischen Studie für Dorzolamid/Timolol (ohne Konservierungsmittel) waren die berichteten Nebenwirkungen konsistent zu denen, die bereits für Dorzolamid/Timolol (mit Konservierungsmittel), Dorzolamidhydrochlorid und/oder Timololmaleat berichtet worden sind.

Im Rahmen von klinischen Studien wurden 1.035 Patienten mit Dorzolamid/Timolol Augentropfen (mit Konservierungsmittel) behandelt. Ungefähr 2,4 % aller Patienten brachen die Behandlung mit Dorzolamid/Timolol Augentropfen (mit Konservierungsmittel) aufgrund lokaler okulärer Nebenwirkungen ab, ungefähr 1,2 % aller Patienten beendeten die Behandlung wegen lokaler Nebenwirkungen, die auf eine Allergie oder Überempfindlichkeit hindeuteten (z. B. Lidentzündung und Konjunktivitis).

Dorzolamid/Timolol (ohne Konservierungsmittel) zeigte ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie Dorzolamid/Timolol (mit Konservierungsmittel) in einer doppelblinden Vergleichsstudie mit wiederholten Dosierungen. Wie andere topisch angewendete ophthalmische Arzneimittel wird Timolol in die systemische Zirkulation absorbiert. Dies kann zu ähnlichen Nebenwirkungen wie bei systemischen Betablockern führen. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen nach Anwendung topischer Ophthalmika ist niedriger als bei systemischer Anwendung.

Die folgenden Nebenwirkungen traten unter Dorzolamid/Timolol Augentropfen (ohne Konservierungsmittel) oder einem ihrer Bestandteile entweder in klinischen Studien oder nach Markteinführung auf.

[Sehr häufig: (≥ 1/10), Häufig: (≥ 1/100 bis < 1/10), Gelegentlich: (≥ 1/1.000 bis < 1/100), Selten: (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).]

Siehe Tabelle auf Seite 4

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für Menschen liegen keine Daten zur Überdosierung nach versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von Dorzolamid/Timolol (mit Konservierungsmittel) oder Dorzolamid/Timolol (ohne Konservierungsmittel) vor.

Symptome
Es gibt Berichte über versehentliche Überdosierung von Timololmaleat-Augentropfen, die zu ähnlichen systemischen Wirkungen führten, wie sie bei systemischen Betarezeptorenblockern beobachtet wurden – 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 Auswirkungen auf das ZNS.

Es liegen nur begrenzte Informationen zur 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 muss symptomatisch und unterstützend sein. Die Serumelektrolytkonzentrationen (insbesondere Kalium) und der pH-Wert des Blutes müssen überwacht werden. Studien haben gezeigt, dass Timolol nicht rasch dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Systemorganklasse (MedDRA)	Formulierung	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
Erkrankungen des Immunsystems	Dorzolamid/Timolol (ohne Konservierungsmittel)				Anzeichen und Symptome einer systemischen allergischen Reaktion, einschließlich Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Ausschlag, Anaphylaxie	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Anzeichen und Symptome einer allergischen Reaktion einschließlich Angioödem, Urtikaria, lokale und ganzheitliche Ausschläge, Anaphylaxie	Pruritus
Metabolismus und Ernährungsstörungen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung					Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Depression*	Schlaflosigkeit*, Albträume*, Gedächtnisverlust	Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems	Dorzolamid hydrochlorid Augentropfen, Lösung		Kopfschmerzen*		Schwindel*, Parästhesie*	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung		Kopfschmerzen*	Schwindel*, Synkope*	Parästhesie*, Verstärkung der objektiven und subjektiven Symptome einer Myasthenia gravis, reduzierte Libido*, zerebrovaskulärer Insult, zerebrale Ischämie	
Augenerkrankungen	Dorzolamid/Timolol (ohne Konservierungsmittel)	Brennen und stechen	Konjunktivale Infektion, Verschwommensehen, Hornhauterosion, Augenjucken, Tränenfluss			Fremdkörpergefühl im Auge
	Dorzolamid hydrochlorid Augentropfen, Lösung		Lidentzündung*, Lidreizung*	Iridozyklitis*	Reizungen, z.B. Rötung*, Schmerzen*, Krustenbildung am Augenlid*, transitorische Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete), Hornhautödem*, okuläre Hypotonie* und Aderhautabhebung (nach Filtrationsoperation)*	Fremdkörpergefühl im Auge
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung		Subjektive und objektive Symptome von okulären Reizungen, einschließlich Blepharitis*, Keratitis*, herabgesetzte Hornhaut-sensibilität und trockene Augen*	Sehstörungen einschließlich Refraktionsänderungen (in einigen Fällen aufgrund des Absetzens einer Miotikatherapie)	Ptosis, Diplopie, Aderhautabhebung (nach Filtrationsoperation*; siehe Abschnitt 4.4)	Jucken, Tränen, Rötungen, Verschwommensehen, Hornhauterosion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Tinnitus*	
Herzerkrankungen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Bradykardie	Schmerzen im Brustraum*, Palpitationen*, Ödeme*, Arrhythmie*, kongestive Herzinsuffizienz*, Herzstillstand*, Herzblock	Atrioventrikulärer Block, Herzinsuffizienz, Tachykardie
Herzklopfen	Dorzolamid hydrochlorid Augentropfen, Lösung					Herzklopfen

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse (MedDRA)	Formulierung	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
Gefäßerkrankungen	Dorzolamid hydrochlorid Augentropfen, Lösung					Hypertonie
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Hypotonie*, Claudicatio, Raynaud-Syndrom, kalte Hände und Füße*	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dorzolamid/Timolol (ohne Konservierungsmittel)		Sinusitis		Kurzatmigkeit, respiratorische Insuffizienz, Rhinitis, selten Bronchospasmus	Dyspnoe
	Dorzolamid hydrochlorid Augentropfen, Lösung				Epistaxis*	Dyspnoe
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Dyspnoe*	Bronchospasmus (vorwiegend bei Patienten mit bereits bestehender bronchospastischer Erkrankung)*, respiratorische Insuffizienz, Husten*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dorzolamid/Timolol (ohne Konservierungsmittel)	Dysgeusie				
	Dorzolamid hydrochlorid Augentropfen, Lösung		Nausea*		Reizung im Rachenbereich, Mundtrockenheit*	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Nausea*, Dyspepsie*	Diarrhoe, Mundtrockenheit*	Dysgeusie, Bauchschmerzen, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Dorzolamid/ Timolol (ohne Konservierungsmittel)				Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse	
	Dorzolamid hydrochlorid Augentropfen, Lösung				Hautausschlag*	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Alopezie*, Psoriasis oder Verschlechterung einer Psoriasis*,	Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				systemischer Lupus erythematodes,	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dorzolamid/Timolol (ohne Konservierungsmittel)			Urolithiasis		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Peyronie-Krankheit, verminderte Libido	sexuelle Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Dorzolamid hydrochlorid Augentropfen, Lösung		Asthenie/ Müdigkeit*			
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Asthenie/ Müdigkeit*		

* Diese Nebenwirkungen wurden ebenfalls nach Markteinführung von Dorzolamid/Timolol (mit Konservierungsmittel) beobachtet.

** Zusätzliche Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von ophthalmischen Beta-Blockern beobachtet wurden und die möglicherweise auch bei Dorzolamid/Timolol (ohne Konservierungsmittel) auftreten könnten.

Wirkmechanismus

Dorzolamid/Timolol enthält zwei Wirkstoffe: Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat. Beide Wirkstoffe senken den erhöhten Augeninnendruck über eine Verringerung der Kammerwasserproduktion, es liegen jedoch unterschiedliche Wirkmechanismen 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 Bikarbonationen mit einer nachfolgenden Verringerung des Natrium- und Flüssigkeitstransports.

Timololmaleat ist ein nicht selektiver Beta-Adrenozeptorenblocker. Der genaue Wirkmechanismus, über den Timololmaleat den Augeninnendruck senkt, ist derzeit noch nicht bekannt, obwohl eine Fluoreszein-Studie sowie tonographische Studien vermuten lassen, dass die Wirkung in erster Linie auf einer Verminderung der Kammerwasserproduktion beruht.

In einigen Studien wurde jedoch eine leichte Verbesserung des Kammerwasserabflusses festgestellt. Verglichen mit der Anwendung nur eines Bestandteils führt der kombinierte Effekt dieser beiden Substanzen zu einer

zusätzlichen Senkung des Augeninnendrucks (IOD).

Nach topischer Applikation senken Dorzolamid/Timolol (ohne Konservierungsmittel) den Augeninnendruck, unabhängig davon, ob ein Glaukom besteht oder nicht. Der erhöhte Augeninnendruck ist ein Hauptrisikofaktor bei der Pathogenese des Sehnervenschadens und des glaukomatösen Gesichtsfeldverlusts. Dorzolamid/Timolol Augentropfen senken den Augeninnendruck 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 IOD-senkende Wirkung von Dorzolamid/Timolol Augentropfen zweimal täglich (morgens und beim Zubettgehen) mit der Wirkung von allein oder zusammen gegebenem 0,5%igem Timolol und 2,0%igem Dorzolamid bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension zu vergleichen, für die in den Studien eine Kombinationstherapie 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 IOD-senkende Wirkung der zweimal täglich angewendeten Dorzolamid/Timolol Augentropfen stärker war als die Wirkung der Monotherapie mit 2,0%igem Dorzolamid dreimal täglich bzw. 0,5%igem Timolol zweimal täglich. Die IOD-senkende Wirkung der zweimal täglich angewendeten Dorzolamid/Timolol Augentropfen war vergleichbar mit der Wirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Dorzolamid und Timolol zweimal täglich. Die IOD-senkende Wirkung der zweimal täglich angewendeten Dorzolamid/Timolol Augentropfen konnte bei Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten über den Tag verteilt nachgewiesen werden und wurde auch bei Langzeitanwendung aufrechterhalten.

In einer gegen aktive Behandlung kontrollierten, parallelen, doppelblinden Studie an 261 Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck ≥ 22 mmHG in einem oder beiden Augen, zeigte Dorzolamid/Timolol (ohne Konservierungsmittel) einen äquivalenten IOD senkenden Effekt wie Dorzolamid/Timolol (mit Konservierungsmittel).

Das Sicherheitsprofil von Dorzolamid/Timolol (ohne Konservierungsmittel) war vergleichbar mit dem der konservierten Formulierung.

Kinder und Jugendliche

Das primäre Ziel einer 3 monatigen kontrollierten Studie war die Dokumentation der Sicherheit von 2%igen Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen bei Kindern unter 6 Jahren.

In dieser Studie erhielten 30 Patienten, die mindestens 2 und unter 6 Jahre alt waren und deren IOD mit einer Dorzolamid- oder Timolol-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert war, im Rahmen einer offenen Studienphase Dorzolamid/Timolol Augentropfen. Die Wirksamkeit wurde bei diesen Patienten nicht nachgewiesen. In dieser kleinen Patientengruppe wurde die zweimal tägliche Anwendung von Dorzolamid/Timolol Augentropfen im Allgemeinen gut vertragen. 19 Patienten schlossen die Behandlungsphase ab, 11 Patienten brachen die Anwendung aufgrund einer Operation, eines Wechsels der Medikation oder aus anderen Gründen ab.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dorzolamidhydrochlorid

Im Gegensatz zu oral angewendeten Carboanhydrasehemmern ermöglicht die topische Anwendung von Dorzolamidhydrochlorid eine direkte Wirkungsentfaltung im Auge bei einer wesentlich niedrigeren Dosis und daher auch einer geringeren systemischen Exposition. In klinischen Studien führte dies zu einer Senkung des Augeninnendrucks ohne Störungen des Säure-Basen-Haushalts oder die für oral angewendete Carboanhydrasehemmer charakteristischen Elektrolytverschiebungen.

Nach topischer Applikation gelangt Dorzolamid in den systemischen Kreislauf. Zur Erfassung einer möglichen systemischen Carboanhydrasehemmung nach topischer Gabe wurden Wirksubstanz- und Metabolitenkonzentrationen in den roten Blutkörperchen und im Plasma sowie die Carboanhydrasehemmung in den roten Blutkörperchen gemessen. Während der Erhaltungstherapie 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.

Der Ausgangswirkstoff bildet einen einzigen N-Desethyl-Metaboliten, der die Carboanhydrase II (CA II) zwar weniger stark 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 (etwa 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 führt, gefolgt von einer langsameren Eliminationsphase mit einer Halbwertszeit von etwa vier Monaten.

Nach oraler Anwendung von Dorzolamid zur Simulation der maximalen systemischen Exposition nach Langzeitanwendung der topischen Form am Auge wurde der Steady State innerhalb von 13 Wochen erreicht. Im Steady State waren weder freie Wirksubstanz 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 Erhaltungstherapie 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 allerdings 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 Dorzolamid/Timolol (ohne Konservierungsmittel) keine bedeutsamen Sicherheitsrisiken für die Anwendung beim Menschen zu erwarten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hyetellose
Mannitol
Natriumcitrat
Natriumhydroxid-Lösung
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nach Anbruch der Flasche soll das Arzneimittel nicht länger als 28 Tage verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. Für Lagerungsbedingungen nach erstmaligem Öffnen, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

5 ml Lösung in einer weißen, blickdichten 11 ml LDPE Flasche mit Novelia Tropfaufsatz (HDPE und Silikon) mit einer weißen HDPE Kappe.

Packungsgrößen: 1, 2, 3, 4 oder 6 Flaschen in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

95687.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

17. März 2017

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt