Duokopt 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml enthält:
22,25 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, Lösung.
Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung mit einem pH-Wert zwischen 5,3 und 5,9 und einer Osmolarität von 240-300 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Dosierung beträgt 2 x täglich einen Tropfen Duokopt in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.
Dieses Arzneimittel ist eine sterile Lösung ohne Konservierungsmittel.

Kinder und Jugendliche
Die Wirksamkeit der Kombination von Dorzolamid/Timolol bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Die Sicherheit bei Kindern im Alter von 0 bis 2 Jahren ist nicht erwiesen. (Informationen zur Sicherheit bei pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 und < 6 Jahren siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung:
Wird ein weiteres topisches Augenarzneimittel angewandt, sollte Duokopt in einem Abstand von mindestens 10 Minuten zu dem anderen Augenarzneimittel angewendet werden.
Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Spitze des Mehrdosenbehältnisses nicht mit den Augen und der Umgebung der Augen in Berührung kommen darf.
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.

Hinweise zur Anwendung für den Patienten:
Überprüfen Sie vor der ersten Anwendung, dass die Schutzkappe als Originalitätsverschluss nicht beschädigt ist. Schrauben Sie dann die Schutzkappe zum Öffnen des Mehrdosenbehältnisses kräftig auf.
Waschen Sie Ihre Hände vor jeder Anwendung gründlich und entfernen Sie die Schutzkappe von dem Mehrdosenbehältnis. Vermeiden Sie jeglichen Kontakt zwischen den Fingern und der Tropferspitze.
Halten Sie das Mehrdosenbehältnis mit der Tropföffnung nach unten und drücken Sie zur Aktivierung des Pumpmechanismus mehrmals auf das Mehrdosenbehältnis bis der erste Tropfen erscheint. Dies gilt nur für die erste Anwendung und ist bei allen weiteren Anwendungen nicht notwendig.
Setzen Sie den Daumen auf den Halteflügel am oberen Rand und den Zeigefinger auf den Boden des Mehrdosenbehältnisses. Setzen Sie dann den Mittelfinger auf den zweiten Halteflügel am Boden des Mehrdosenbehältnisses. Halten Sie das Mehrdosenbehältnis mit der Tropföffnung nach unten.
Beugen Sie den Kopf leicht nach hinten und halten Sie die Tropferspitze senkrecht über das Auge. Ziehen Sie mit dem Zeigefinger der anderen Hand das Unterlid leicht herab. Der so entstehende Spalt ist der untere Bindehautsack. Vermeiden Sie jeglichen Kontakt zwischen der Spitze des Mehrdosenbehältnisses und Ihren Fingern oder Augen.
Zum Einbringen eines Tropfens in den unteren Bindehautsack jedes erkrankten Auges kurz und kräftig auf das Mehrdosenbehältnis drücken. Aufgrund der automatischen Dosierung wird bei jedem Pumpstoß genau ein Tropfen freigesetzt.
Wenn der Tropfen nicht herunterfällt, die Flasche vorsichtig schütteln, um den verbliebenen Tropfen von der Spitze zu entfernen. In diesem Fall Schritt 3 wiederholen.
Durch Drücken auf den Tränenkanal oder Schließen des Augenlids für 2 Minuten wird die systemische Aufnahme reduziert. Dies kann zu einer Abnahme systemischer Nebenwirkungen und

einer Verstärkung der lokalen Wirkung führen.
Verschließen Sie das Mehrdosenbehältnis sofort nach Gebrauch durch Aufsetzen der Schutzkappe.

4.3 Gegenanzeigen

Duokopt ist kontraindiziert bei Patienten mit:

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systemische Wirkungen

Trotz der topischen Anwendung 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.

Kardiovaskuläre Reaktionen/Atemwegsreaktionen

Herzerkrankungen

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronarer Herzkrankheit, Prinzmetal- Angina und Herzversagen) und gleichzeitiger blutdrucksenkender Therapie mit Betablockern sollten sorgfältig untersucht werden, wobei eine Therapie mit anderen Wirkstoffen zu erwägen ist. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sollten auf Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen und auf Nebenwirkungen hin beobachtet werden.
Aufgrund der negativen Wirkung auf die Überleitungszeit sollten Betablocker nur mit Vorsicht an Patienten mit einer Erregungsleitungsstörung des Herzens (AV-Block, atrioventrikulärer Block) I. Grades gegeben werden.

Gefäßerkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen/-erkrankungen (z. B. schweren Formen der Raynaud-Krankheit oder des Raynaud-Syndroms) sind mit Vorsicht zu behandeln.

Atemwegserkrankungen

Bei Patienten mit Asthma wurde nach der Anwendung einiger Betablocker-Augentropfen über Reaktionen an den Atemwegen einschließlich Tod infolge von Bronchospasmus berichtet.
Bei Patienten mit leichter/mäßiger chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) sollte Duokopt 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.

Nierenfunktionsstörungen

Dieses Arzneimittel wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht und sollte daher bei solchen Patienten mit Vorsicht angewandt werden. Siehe Abschnitt 4.3.

Immunologie und Überempfindlichkeit

Trotz der topischen Anwendung kann dieses Arzneimittel systemisch aufgenommen werden. Dorzolamid besitzt eine Sulfonamid-Gruppe, 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 Duokopt erwogen werden.

Anaphylaktische Reaktionen

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 Adrenalindosis zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen an.

Begleittherapie

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 Kombination von Dorzolamid/Timolol (mit Konservierungsmittel) beobachtet wurden, wurde in gelegentlichen Fällen über Urolithiasis berichtet. Da Duokopt 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.

Andere Betablocker

Die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Betablockade können potenziert werden, wenn Timolol zusätzlich zu einem systemischen Betablocker angewendet wird. Das Ansprechen dieser Patienten ist sorgfältig zu überwachen. Die Anwendung von zwei topischen Betablockern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Dorzolamid und oralen Carboanhydrasehemmern wird nicht empfohlen.

Absetzen der Therapie

Wie bei systemischen Betablockern sollte die Therapie schrittweise abgesetzt werden, wenn bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ein Absetzen von 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.

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.

Wirkungen am Auge

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 Hornhautdekompensationen berichtet. Patienten mit einer dünnen Endothelschicht haben ein erhöhtes Risiko, ein Hornhautödem zu entwickeln. Wenn Duokopt solchen Patienten verordnet wird, sind Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

Aderhautabhebung

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

Erkrankungen der Hornhaut

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

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.

Athleten

Die Anwendung von Duokopt kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 5.1.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien mit Duokopt zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

In einer klinischen Studie wurde die Kombination von Dorzolamid/Timolol gleichzeitig mit folgenden systemischen Behandlungen ohne Auftreten von Wechselwirkungen angewandt: ACE-Hemmern, Kalziumkanalblockern, Diuretika, nicht steroidalen Antiphlogistika einschließlich Acetylsalicylsäure sowie Hormonen (z. B. Östrogen, Insulin, Thyroxin).

Es kann zu einer Wirkungsverstärkung und damit zu einer Hypotonie und/oder einer deutlichen Bradykardie kommen, wenn Betablocker-Augentropfen zusammen mit oralen Kalziumkanalblockern, katecholaminspeicherentleerenden Wirkstoffen oder Betarezeptorenblockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika, Guanethidin, Narkotika und Monoaminooxidase (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 die Kombination von Dorzolamid/Timolol (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

Duokopt sollte während der Schwangerschaft nicht angewandt werden.

Dorzolamid

Für Dorzolamid liegen keine hinreichenden klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Bei Kaninchen führte Dorzolamid unter maternotoxischen Dosen zu teratogenen Effekten (siehe Abschnitt 5.3).

Timolol

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Timolol bei Schwangeren 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 Duokopt erforderlich ist, wird Stillen nicht empfohlen.

Fertilität

Es liegen Daten zu den einzelnen Wirkstoffen, aber nicht für die fixe Kombination von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat vor. Unter therapeutischen Dosen dieses Arzneimittels in Form von Augentropfen sind jedoch keine Auswirkungen auf die Fertilität zu erwarten.

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

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

Duokopt hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wie bei anderen Präparaten, die am Auge angewendet werden, kann es nach dem Einträufeln der Augentropfen vorübergehend zu verschwommenem Sehen kommen. Patienten sollten kein Kraftfahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, bis dieses abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

In einer klinischen Studie entsprachen die unter der Kombination von Dorzolamid/Timolol (ohne Konservierungsmittel) beobachteten Nebenwirkungen denen, die schon vorher unter der

Kombination von Dorzolamid/Timolol (mit Konservierungsmittel), Dorzolamidhydrochlorid und/oder Timololmaleat berichtetet worden waren.
Im Rahmen von klinischen Studien wurden 1.035 Patienten mit der Kombination von Dorzolamid/Timolol (mit Konservierungsmittel) behandelt. Ungefähr 2,4 % aller Patienten brachen die Behandlung mit der Kombination von Dorzolamid/Timolol (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).
Die Kombination von Dorzolamid/Timolol (ohne Konservierungsmittel) zeigte ein mit der Kombination von Dorzolamid/Timolol (mit Konservierungsmittel) vergleichbares Sicherheitsprofil in einer doppelblinden Vergleichsstudie unter wiederholter Dosierung.
Timolol wird 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 der Kombination von Dorzolamid/Timolol (ohne Konservierungsmittel) oder einem seiner Bestandteile entweder in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet:
Nebenwirkungen werden wie folgt nach Häufigkeit eingeteilt: Sehr häufig: (≥ 1/10), Häufig: (≥ 1/100, <1/10), Gelegentlich: (≥ 1/1.000, < 1/100), Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

System-organklasse (MedDRA)	***Darreichungs-form***	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Nicht bekannt*****
Erkrankungen des Immunsystems	Kombination von Dorzolamid/ Timolol (ohne Konservierungsmittel)				Anzeichen und Symptome von systemischen allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Ausschlag, Anaphylaxie	
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				Anzeichen und Symptome von allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, lokalisiertem und generalisiertem Ausschlag, Anaphylaxie	Pruritus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung					Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung			Depressionen*	Schlaflosigkeit*, Alpträume*, Gedächtnisverlust	
Erkrankungen des Nervensystems	Dorzolamid-hydrochlorid-Augentropfen, Lösung		Kopf-schmerzen*		Schwindel*, Parästhesie*	
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung		Kopf-schmerzen*	Schwindel*, Synkope*	Parästhesie*, Verstärkung der Anzeichen und	

					Symptome einer Myasthenia gravis, Verminderung der Libido*, zerebrovaskuläre Episode*, zerebrale Ischämie	
Augen-erkrankungen	Kombination von Dorzolamid/ Timolol (ohne Konservierungsmittel)	Brennen und Stechen	konjunktivale Injektion, verschwommenes Sehen, Hornhauterosion, Jucken der Augen, Tränen			
	Dorzolamid-hydrochlorid-Augentropfen, Lösung		Lidentzündung*, Lidreizung*	Iridozyklitis*	Reizungen z. B. Rötung*, Schmerzen*, Krustenbildung an den Augen-lidern*, transitorische Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete), Hornhautödem*, okuläre Hypotonie*, Aderhautabhebung (nach filtrierender Operation)*	
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung		Anzeichen und Symptome von Reizerscheinungen an den Augen einschließlich Blepharitis*, Keratitis*, herabgesetzte Hornhautsensibilität und trockene Augen*	Seh-störungen einschließlich Refraktions-änderungen (in einigen Fällen aufgrund des Absetzens einer Miotika-therapie)*	Ptosis, Diplopie, Aderhautabhebung (nach filtrierender Operation)* (siehe unter Abschnitt 4.4., Besondere Warnhinweise und Vorsichts-maßnahmen für die Anwendung)	Jucken, Tränen, Rötung, Verschwom-mensehen, Hornhaut-erosion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				Tinnitus*	
Herzerkran-kungen	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung			Bradykardie*	Schmerzen im Brustbereich*, Palpitationen*, Ödem*, Arrhythmie*, kongestive Herzinsuffizienz	AV-Block, Herzmuskel-schwäche

					, Herzstillstand, Herzblock	
Gefäßerkrankungen	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				Hypotonie*, Claudicatio, Raynaud-Syndrom*, kalte Hände und Füße*	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Kombination von Dorzolamid/ Timolol (ohne Konservierungsmittel)		Sinusitis		Kurzatmigkeit, respiratorische Insuffizienz, Rhinitis, selten Bronchospasmus	
	Dorzolamid-hydrochlorid-Augentropfen, Lösung				Epistaxis*	
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung			Dyspnoe*	Bronchospasmus (vorwiegend bei Patienten mit bereits bestehender	
					bronchospastischer Erkrankung)*, respiratorische Insuffizienz, Husten*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Kombination von Dorzolamid/ Timolol (ohne Konservierungsmittel)	Geschmacksirritation				
	Dorzolamid-hydrochlorid-Augentropfen, Lösung		Übelkeit*		Reizung im Rachenbereich, trockener Mund*	
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung			Übelkeit*, Dyspepsie*	Diarrhö, trockener Mund*,	Geschmacksirritation, Bauchschmerzen, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Kombination von Dorzolamid/ Timolol (ohne Konservierungsmittel)				Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)	
	Dorzolamid-hydrochlorid-Augentropfen, Lösung				Ausschlag*	
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				Alopezie*, psoriasiformes Exanthem oder Verschlechterun	Hautausschlag

					g einer Psoriasis*	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				systemischer Lupus erythematodes	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Kombination von Dorzolamid/ Timolol (ohne Konservierungsmittel)			Urolithiasis		
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brust-drüse	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				Peyronie-Krankheit*, Abnahme der Libido	sexuelle Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei-chungsort	Dorzolamid-hydrochlorid-Augentropfen, Lösung		Schwäche/ Müdigkeit*			
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung			Schwäche/ Müdigkeit*		

* Diese Nebenwirkungen wurden auch nach Markteinführung unter der Kombination von Dorzolamid/Timolol (mit Konservierungsmittel) beobachtet.

** Zusätzliche Nebenwirkungen wurden unter Betablocker-Augentropfen berichtet und können möglicherweise auch unter Kombination von Dorzolamid/Timolol (ohne Konservierungsmittel) auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten hinsichtlich einer Überdosierung beim Menschen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme der Kombination von Dorzolamid/Timolol (mit oder ohne Konservierungsmittel) vor.

Symptome

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

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

Behandlung

Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Serum-Elektrolytspiegel (insbesondere Kalium) und der pH-Wert des Blutes sollten überwacht werden. Studien haben ergeben, dass Timolol nicht rasch dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Duokopt 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 Kammerwasser- produktion, vermutlich über eine Verlangsamung der Bildung von Bikarbonat-Ionen mit einer nachfolgenden Verringerung des Natrium- und Flüssigkeitstransports. Timololmaleat ist ein nicht selektiver Betarezeptorenblocker. Der genaue Wirkungsmechanismus, über den Timololmaleat den Augeninnendruck senkt, ist derzeit noch nicht bekannt, obwohl eine Fluoreszein-Studie sowie tonographische Studien vermuten lassen, dass die Wirkung in erster Linie auf einer Verminderung der Kammerwasserproduktion beruht. In einigen Studien wurde jedoch eine leichte Verbesserung des Kammerwasserabflusses festgestellt. Der kombinierte Effekt dieser beiden Wirkstoffe führt zu einer zusätzlichen Senkung des Augeninnendrucks (IOD) verglichen mit der Verabreichung nur eines Bestandteils.

Nach topischer Applikation senkt Duokopt 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.

Duokopt sind konservierungsmittelfreie Augentropfen in Mehrdosenbehältnissen mit gasfreiem Pumpsystem.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirkungen

Um die Augeninnendruck senkende Wirkung der Kombination von Dorzolamid/Timolol (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 der Kombination von Dorzolamid/Timolol (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 der Kombination von Dorzolamid/Timolol (mit Konservierungsmittel) zweimal täglich entsprach der einer Kombinationstherapie mit Dorzolamid zweimal täglich und Timolol zweimal täglich. Die Augeninnendruck senkende Wirkung der Kombination von Dorzolamid/Timolol (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 ≥ 22 mmHg in einem oder beiden Augen hatte die Kombination von Dorzolamid/Timolol (ohne Konservierungsmittel) einen Dorzolamid/Timolol (mit Konservierungsmittel) vergleichbaren Augeninnendruck senkenden Effekt. Das Sicherheitsprofil der Kombination von Dorzolamid/Timolol (ohne Konservierungsmittel) ähnelte dem der Kombination von Dorzolamid/Timolol (mit Konservierungsmittel).

Kinder und Jugendliche

Eine 3-monatige kontrollierte Studie wurde mit dem primären Ziel, die Sicherheit von 2,0%igen Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen bei Kindern unter 6 Jahren zu dokumentieren, durchgeführt. In dieser Studie erhielten 30 Patienten, die höchstens 6 Jahre, aber mindestens 2 Jahre alt waren und deren Augeninnendruck mit einer Dorzolamid- oder Timolol-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert war, die Kombination von Dorzolamid/Timolol (mit Konservierungsmittel) in einer offenen Studienphase. Die Wirksamkeit wurde bei diesen Patienten nicht nachgewiesen. Die zweimal

tägliche Verabreichung der Kombination von Dorzolamid/Timolol (mit Konservierungsmittel) wurde in dieser kleinen Patientengruppe, in der 19 Patienten die Behandlung abschlossen und 11 Patienten die Therapie aufgrund einer Operation, eines Wechsels der Medikation oder anderer Gründe abbrachen, im Allgemeinen gut vertragen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dorzolamidhydrochlorid

Im Gegensatz zur oralen Anwendung von Carboanhydrasehemmern ermöglicht die topische Anwendung von Dorzolamidhydrochlorid eine direkte Wirkung am Auge bei einer wesentlich niedrigeren Dosis und daher geringerer systemischer Belastung. In klinischen Studien führte dies zu einer Augeninnendrucksenkung ohne Störungen des Säure-Basen-Haushaltes oder Elektrolytverschiebungen, die charakteristisch für oral 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 Dauertherapie reichert sich Dorzolamid in den roten Blutkörperchen als Folge der selektiven Bindung an die Carboanhydrase II (CA II) an, während im Plasma extrem niedrige Konzentrationen des freien Wirkstoffs verbleiben. Der Ausgangswirkstoff bildet einen einzigen N-Desethyl-Metaboliten, der die Carboanhydrase II (CA II) zwar weniger stark wirksam als der Ausgangswirkstoff, zusätzlich aber noch ein weniger aktives Isoenzym (CA I) hemmt. Der Metabolit reichert sich auch in den roten Blutkörperchen an, wo er in erster Linie an CA I bindet. Dorzolamid weist eine mäßige Plasmaproteinbindung (ca. 33 %) auf und wird größtenteils unverändert im Urin ausgeschieden; der Metabolit wird ebenfalls im Urin ausgeschieden. Nach Beendigung der Anwendung wird Dorzolamid nicht linear aus den roten Blutkörperchen ausgewaschen, was anfangs zu einem raschen Konzentrationsabfall des Wirkstoffs führt, gefolgt von einer langsameren Eliminationsphase mit einer Halbwertszeit von ca. vier Monaten.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydroxyethylcellulose
Mannitol (E 421)
Natriumcitrat (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 dem ersten Öffnen des Mehrdosenbehältnisses: 2 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mehrdosenbehältnisse (HDPE) mit 5 ml (mindestens 125 Tropfen ohne Konservierungsmittel) oder 10 ml (mindestens 250 Tropfen ohne Konservierungsmittel) mit gasfreiem Pumpsystem sowie Dosierungshilfe und Schutzkappe als Originalitätsverschluss.

Packungsgrößen:

1 Faltschachtel mit einem 5 ml Mehrdosenbehältnis.
1 Faltschachtel mit einem 10 ml Mehrdosenbehältnis.
1 Faltschachtel mit drei 5 ml Mehrdosenbehältnissen.
3 Faltschachteln mit einem 5 ml Mehrdosenbehältnis in einer Folie verpackt.
1 Faltschachtel mit zwei 10 ml Mehrdosenbehältnissen.
2 Faltschachteln mit einem 10 ml Mehrdosenbehältnis in einer Folie verpackt.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Laboratoires Thea
12 Rue Louis Bleriot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
Frankreich

8. Zulassungsnummer

135724

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

12. September 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.