

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dorzo-Vision® sine 20 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält:
20,0 mg Dorzolamid (als 22,3 mg Dorzolamidhydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis

Klare, farblose, leicht visköse Lösung. Frei von Partikeln.

pH 5,0–6,0.

Osmolarität 280–350 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dorzo-Vision sine ist indiziert

- als Zusatztherapie zu Betablockern,
- als Monotherapie bei Patienten, die auf Betablocker nicht ansprechen oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind,

zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks bei:

- okulärer Hypertension,
- Offenwinkelglaukom,
- Pseudoexfoliationsglaukom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bei Anwendung als Monotherapie beträgt die Dosierung 3 × täglich einen Tropfen Dorzo-Vision sine in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.

Bei Anwendung als Kombinationstherapie mit einem topischen Betablocker beträgt die Dosierung 2 × täglich einen Tropfen Dorzo-Vision sine in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.

Wenn von einem anderen Antiglaukomatosemittel auf Dorzo-Vision sine umgestellt wird, sollte dieses Arzneimittel noch einen Tag lang in der adäquaten Dosierung angewendet, dann abgesetzt und am nächsten Tag die Behandlung mit Dorzolamid begonnen werden.

Werden mehrere topische Augenmedikamente angewandt, sollten die Präparate in einem Abstand von mindestens 10 Minuten appliziert werden.

Siehe Abschnitt 4.4 bezüglich der Verwendung von Kontaktlinsen.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihre Hände vor der Anwendung zu waschen, und darauf zu achten, dass die Tropferspitze des Behältnisses nicht mit den Augen oder der Umgebung der Augen in Berührung kommt.

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 sein.

Dorzo-Vision sine ist eine sterile Lösung ohne Konservierungsmittel.

Die Lösung jedes Einzeldosisbehältnisses muss sofort nach dem Öffnen am (an den) erkrankten Auge(n) angewendet werden. Da nach dem Öffnen des Einzeldosisbehältnisses die Sterilität nicht mehr gewährleistet ist, müssen eventuelle Reste des Inhalts sofort nach der Anwendung entsorgt werden: Jedes Einzeldosisbehältnis enthält genügend Lösung für beide Augen.

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Durch das Abdrücken des Tränenkanals oder das Schließen des Augenlids für 2 Minuten wird die systemische Resorption verringert. Dies kann zu einem Rückgang der systemischen Nebenwirkungen und einem Anstieg der lokalen Arzneimittelwirkung führen.

Kinder und Jugendliche

Über die 3-mal tägliche Anwendung von Dorzolamid (mit Konservierungsmittel) bei pädiatrischen Patienten sind begrenzte klinische Daten verfügbar (Informationen über Dosierung bei pädiatrischen Patienten siehe Abschnitt 5.1).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Dorzolamid wurde bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder mit hyperchlämischer Azidose nicht geprüft. Da die Ausscheidung von Dorzolamid und seinen Metaboliten überwiegend über die Niere erfolgt, ist Dorzolamid bei diesen Patienten kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dorzolamid wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht und sollte daher bei solchen Patienten mit Vorsicht angewandt werden.

Die Therapie von Patienten mit akutem Winkelblockglaukom erfordert außer Augeninnendruck senkenden Arzneimitteln zusätzliche therapeutische Maßnahmen.

Dorzolamid wurde bei Patienten mit akutem Winkelblockglaukom nicht untersucht.

Dorzolamid besitzt eine Sulfonamidgruppe, die auch bei Sulfonamiden vorkommt, und wird, obwohl topisch appliziert, systemisch resorbiert. Daher können bei topischer Anwendung dieselben Nebenwirkungen wie unter systemischer Anwendung von Sulfonamiden auftreten, auch schwerwiegende Reaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse. Wenn Anzeichen schwerwiegender Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, ist dieses Arzneimittel abzusetzen.

Die Therapie mit oralen Carboanhydrasehemmern wurde mit Urolithiasis als Folge von Störungen des Säure-Base-Haushalts

in Zusammenhang gebracht, insbesondere bei Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen. Obwohl keine Störungen des Säure-Base-Haushaltes unter Dorzolamid beobachtet wurden, wurde in seltenen Fällen über Urolithiasis berichtet. Da Dorzolamid ein topischer Carboanhydrasehemmer ist, der systemisch resorbiert wird, kann für Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen während der Anwendung von Dorzolamid ein erhöhtes Risiko für eine Urolithiasis bestehen.

Wenn allergische Reaktionen (z. B. Konjunktivitis und Augenlidreaktionen) beobachtet werden, sollte ein Abbruch der Therapie erwogen werden.

Bei Patienten, die einen oralen Carboanhydrasehemmer und Dorzolamid erhalten, kann es möglicherweise zu einer additiven systemischen Wirkung der Carboanhydrasehemmer kommen. Die gleichzeitige Anwendung von Dorzolamid und oralen Carboanhydrasehemmern wird nicht empfohlen.

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. Topisches Dorzolamid sollte bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Nach fistulierenden Operationen wurde bei Anwendung von Arzneimitteln, die die Kammerwasserproduktion hemmen, über Aderhautabhebungen bei gleichzeitiger okulärer Hypotonie berichtet.

Dorzo-Vision sine wurde bei Kontaktlinsen-trägern nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Dorzolamid wurde bei Frühgeborenen, die vor der 36. Schwangerschaftswoche geboren wurden, und bei Neugeborenen unter einer Woche Lebensalter nicht geprüft. Patienten mit ausgeprägter Unreife der Nierentubuli sollten aufgrund des möglichen Risikos einer metabolischen Azidose Dorzolamid nur nach gründlicher Abwägung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses erhalten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gezielte Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden mit Dorzolamid nicht durchgeführt.

In klinischen Studien wurde Dorzolamid gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln ohne Auftreten von Wechselwirkungen angewandt: Timolol-Augentropfen, Betaxolol-Augentropfen und systemischen Arzneimitteln einschließlich ACE-Hemmern, Kalziumkanalblockern, Diuretika, nicht steroidalen Antirheumatika einschließlich Acetylsalicylsäure sowie Hormonen (z. B. Östrogen, Insulin, Thyroxin).

Die Wechselwirkungen von Dorzolamid mit Miotika sowie adrenergen Agonisten während der Glaukomtherapie wurden nicht ausführlich untersucht.

Dorzolamid ist ein Carboanhydrasehemmer und wird, obwohl topisch angewendet, systemisch resorbiert. In klinischen Studien wurden keine Störungen des Säure-Basen-Haushalts festgestellt. Diese Reaktionen wurden bei der Gabe von oralen Carboanhydrasehemmern beobachtet und waren in einigen Fällen das Ergebnis von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (z. B. toxische Reaktionen bei Patienten, die hohe Dosen an Salicylaten einnehmen). Deshalb sollte die Möglichkeit des Auftretens solcher Wechselwirkungen bei Patienten, die mit Dorzolamid behandelt werden, in Betracht gezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dorzolamid sollte während der Schwangerschaft nicht angewandt werden. Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dorzolamid bei Schwangeren vor. Bei Kaninchen führte Dorzolamid unter maternotoxischen Dosen zu teratogenen Effekten (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen / toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Dorzolamid / Metabolite in die Milch übergehen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Dorzo-Vision sine verzichtet werden soll / die Behandlung mit Dorzo-Vision sine zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Fertilität

Daten aus Tierversuchen lassen nicht darauf schließen, dass die Behandlung mit Dorzolamid Einfluss auf die Fertilität von Männern oder Frauen hat. Es liegen keine Daten vom Menschen vor.

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

Studien zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht durchgeführt. Mögliche Nebenwirkungen, wie Schwindel und Sehstörungen, können die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Eine doppelblinde, aktiv-kontrollierte (Dorzolamid mit Konservierungsmittel) zweiphasige multizentrische Cross-over-Studie mit multiplen Dosen ergab ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Dorzolamid (konservierungsmittelfrei) und Dorzolamid (mit Konservierungsmittel).

Dorzolamid (mit Konservierungsmittel) wurde an mehr als 1.400 Personen in kon-

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Selten	Schwindel, Parästhesien
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Brennen und Stechen
	Häufig	Keratitis superficialis punctata, Tränen, Konjunktivitis, Augenlid-entzündung, Jucken der Augen, Augenlidreizung, Verschwommenes Sehen
	Gelegentlich	Iridozyklitis
	Selten	Reizungen wie Rötung, Schmerzen, Krustenbildung an den Augenlidern, Vorübergehende Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete), Hornhautödem, okuläre Hypotonie, Aderhautabhebung nach fistulierenden Augenoperationen
	Nicht bekannt	Fremdkörpergefühl im Auge
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Epistaxis
	Nicht bekannt	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, bitterer Geschmack
	Selten	Reizung im Rachenbereich, trockener Mund
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Urolithiasis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Schwäche/Müdigkeit
	Selten	Überempfindlichkeit: Anzeichen und Symptome von lokalen Reaktionen (Reaktionen am Augenlid) und systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria und Pruritus, Exantheme, Kurzatmigkeit, selten Bronchospasmen

trollierten und nicht kontrollierten klinischen Studien untersucht.

In Langzeitstudien wurden 1.108 Patienten mit Dorzolamid (mit Konservierungsmittel) als Monotherapie oder als Zusatztherapie zu einem topischen Betablocker behandelt. Dabei waren arzneimittelbedingte Nebenwirkungen am Auge die häufigste Ursache eines Therapieabbruchs bei ca. 3 % der Patienten, insbesondere Konjunktivitis und Reaktionen am Augenlid.

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

Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich (≥ 1.000 bis $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Untersuchungen:

Dorzolamid wurde nicht mit klinisch relevanten Elektrolytstörungen in Verbindung gebracht.

Kinder und Jugendliche:
siehe Abschnitt 5.1.

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

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 Applikation: Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, verändertes Träumen und Dysphagie.

Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Es können Elektrolytverschiebungen, Entwicklung einer Azidose und möglicherweise Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem auftreten. Die Serum-Elektrolytspiegel (insbesondere Kalium) und der pH-Wert des Blutes sollten überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Glaukommittel und Miotika, Carboanhydrasehemmer
ATC-Code: S01EC03

Wirkmechanismus

Die Carboanhydrase (CA) ist ein Enzym, das in vielen Körpergeweben einschließlich des Auges vorkommt. Beim Menschen sind mehrere Isoenzyme der Carboanhydrase vorhanden. Das aktivste Isoenzym ist die Carboanhydrase II (CA-II), die in erster Linie in den roten Blutkörperchen, aber auch in anderen Geweben vorkommt. Die Hemmung der Carboanhydrase im Ziliarkörper des Auges verringert die Kammerwasserproduktion. Daraus resultiert eine Augeninnendrucksenkung (IOP).

Dorzo-Vision sine im Einzeldosisbehältnis enthält Dorzolamidhydrochlorid, einen potenten Inhibitor der humanen Carboanhydrase II. Nach topischer Applikation am Auge senkt Dorzolamid den erhöhten Augeninnendruck, unabhängig davon, ob ein Glaukom besteht oder nicht. Der erhöhte Augeninnendruck ist ein Hauptrisikofaktor bei der Entstehung von Sehnervenschäden und Gesichtsfeldverlust. Dorzolamid erzeugt keine Pupillenverengung und senkt den intraokularen Druck ohne Nebenwirkungen wie Nachtblindheit und Akkommodationskrampf. Dorzolamid besitzt eine sehr geringe bzw. keine Wirkung auf die Herzfrequenz oder den Blutdruck.

Topisch angewandte Betablocker senken ebenfalls den Augeninnendruck durch Verringerung der Kammerwasserbildung, jedoch über einen anderen Wirkungsmechanismus. Studien haben gezeigt, dass durch die Anwendung von Dorzolamid zu einem topischen Betablocker eine zusätzliche Augeninnendrucksenkung erreicht wird. Dieser Befund stimmt mit der berichteten additiven Wirkung von Betablockern und oralen Carboanhydrasehemmern überein.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirkungen

Erwachsene Patienten

In groß angelegten klinischen Studien mit bis zu einjähriger Dauer bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension zeigte sich die Wirksamkeit von Dorzolamid als Monotherapie bei dreimal täglicher Anwendung (Augeninnendruck-Ausgangswert ≥ 23 mmHg) oder als Zusatztherapie zu topischen Betablockern bei zweimal täglicher Anwendung (Augeninnendruck-Ausgangswert ≥ 22 mmHg).

Die augeninnendrucksenkende Wirkung von Dorzolamid als Monotherapie und als Zusatztherapie hielt während des ganzen

Tages an und konnte auch in der Langzeitanwendung aufrechterhalten werden.

Die Wirksamkeit bei langfristiger Monotherapie war vergleichbar mit der von Betaxolol und etwas geringer als bei Timolol. Bei Anwendung als Zusatztherapie zu topischen Betablockern war die zusätzliche Augeninnendrucksenkung von Dorzolamid vergleichbar mit 2 % Pilocarpin viermal täglich.

In einer doppelblinden, aktiv-kontrollierten (Dorzolamid im Mehrfachdosisbehältnis) zweiphasigen multizentrischen Cross-over-Studie mit multiplen Dosen an 152 Patienten mit einem erhöhten Augeninnendruck (Augeninnendruck-Ausgangswert ≥ 22 mmHg) in einem oder beiden Augen war die Augeninnendruck senkende Wirkung von Dorzolamid (konservierungsmittelfrei) der von Dorzolamid (im Mehrfachdosisbehältnis) äquivalent. Das Sicherheitsprofil von Dorzolamid konservierungsmittelfrei entsprach dem von Dorzolamid im Mehrfachdosisbehältnis.

Kinder und Jugendliche

Eine 3-monatige, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie wurde bei 184 (122 unter Dorzolamid) pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Woche bis 6 Jahren mit Glaukom oder erhöhtem Augeninnendruck (Ausgangswert Augeninnendruck ≥ 22 mmHg) durchgeführt, um die Verträglichkeit einer 3-mal täglichen topischen Verabreichung von Dorzolamid (mit Konservierungsmittel) zu beurteilen. Bei ungefähr der Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsgruppen wurde ein kongenitales Glaukom diagnostiziert; andere häufige Ätiologien waren Sturge-Weber-Syndrom, iridocorneale mesenchymale Dysgenese sowie Aphakie. Die Verteilung nach Alter und Behandlungen in der Monotherapie-Phase war wie folgt:

	Dorzolamid 2 %	Timolol
Alterskohorte < 2 Jahre	n = 56 Altersbereich: 1 bis 23 Monate	Timolol GS 0,25 % n = 27 Altersbereich: 0,25 bis 22 Monate
Alterskohorte ≥ 2 – < 6 Jahre	n = 66 Altersbereich: 2 bis 6 Jahre	Timolol 0,50 % n = 35 Altersbereich: 2 bis 6 Jahre

In beiden Alterskohorten zusammen wurden rund 70 Patienten mindestens 61 Tage und rund 50 Patienten 81 – 100 Tage behandelt.

Wenn der Augeninnendruck in Monotherapie mit Dorzolamid- oder Timolol-gelbildenden Augentropfen unzureichend kontrolliert war, wurde die Untersuchung als offene Studie wie folgt weitergeführt: 30 Patienten < 2 Jahren wechselten zu einer Kombinationstherapie mit gelbildenden Timolol-Augentropfen 0,25 % einmal/Tag und Dorzolamid 2 % dreimal/Tag; 30 Patienten

≥ 2 Jahren wechselten zu einer Fixkombination 2 % Dorzolamid/0,5 % Timolol zweimal/Tag.

Insgesamt ergaben sich in dieser Studie keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken bei pädiatrischen Patienten: Bei ungefähr 26 % (20 % unter Dorzolamid-Monotherapie) der pädiatrischen Patienten wurden arzneimittelbedingte Nebenwirkungen beobachtet. Die meisten davon waren lokale, nicht schwerwiegende Wirkungen auf die Augen wie Augenbrennen und -stechen, Injektion und Augenschmerzen. Bei einem kleinen Prozentsatz < 4 % wurden Hornhautödeme oder Trübungen beobachtet. Lokale Reaktionen kamen bei der Vergleichssubstanz ähnlich häufig vor. In den Daten nach Markteinführung wurde über metabolische Azidose insbesondere bei sehr jungen Patienten mit Unreife/Beeinträchtigung der Nieren berichtet.

Wirksamkeitsstudien bei pädiatrischen Patienten deuten daraufhin, dass die mittlere Abnahme des Augeninnendrucks in der Dorzolamidgruppe der mittleren Abnahme des Augeninnendrucks der Timololgruppe entsprach, selbst wenn zahlenmäßig ein kleiner Vorteil unter Timolol zu beobachten war.

Wirksamkeitsstudien über einen längeren Zeitraum (> 12 Wochen) sind nicht verfügbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Im Gegensatz zur oralen Anwendung von Carboanhydrasehemmern ermöglicht die topische Anwendung von Dorzolamidhydrochlorid eine direkte Wirkung des Wirkstoffs am Auge bei einer wesentlich niedrigeren Dosis und daher geringerer systemischer Belastung. In klinischen Studien führte dies zu einer Augeninnendrucksenkung ohne Störungen des Säure-Base-Haushaltes oder Elektrolytverschiebungen, die charakteristisch für oral angewandte Carboanhydrasehemmer sind.

Verteilung, Biotransformation, Elimination
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 Plasma-proteinbindung (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 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 pharmakokinetiche Ergebnisse wurden nach topischer Dauertherapie mit Dorzolamidhydrochlorid beobachtet.

Ältere Patienten

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wichtigsten Befunde in Tierstudien, die nach oral verabreichtem Dorzolamidhydrochlorid beobachtet wurden, beruhten auf der pharmakologischen Wirkung der systemischen Carboanhydrasehemmung.

Einige dieser Befunde waren Spezies-spezifisch und/oder waren die Folge einer metabolischen Azidose. Bei Kaninchen wurden bei Anwendung maternotoxischer Dosen in Verbindung mit einer metabolischen Azidose Missbildungen der Wirbelkörper beobachtet. Bei säugenden Ratten, die Dorzolamid erhielten, wurde bei ihren Nachkommen eine Verringerung der Körpergewichtszunahme beobachtet. Bei männlichen und weiblichen Ratten, denen vor und während der Paarung Dorzolamid verabreicht wurde, wurde keine nachteilige Wirkung auf die Fertilität beobachtet.

In klinischen Studien wurden bei Patienten keine Anzeichen einer metabolischen Azidose oder von Serum-Elektrolytverschiebungen beobachtet, die auf eine systemische Carboanhydrasehemmung hinweisen. Daher ist nicht zu erwarten, dass die in Tierstudien erfassten Wirkungen bei Patienten unter therapeutischen Dosen von Dorzolamid auftreten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hyetellose,
Mannitol (E421),
Natriumcitratdihydroxid,
Natriumhydroxid-Lösung zur pH-Wert Einstellung,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen des Folienbeutels sollten die übrigen Einzeldosisbehältnisse innerhalb von 28 Tagen verwendet werden. Das geöffnete Einzeldosisbehältnis muss sofort nach der ersten Anwendung entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Nach dem ersten Öffnen: Nicht über 25 °C lagern.

Die Einzeldosisbehältnisse im Umkarton und Beutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dorzo-Vision sine ist in 0,2 ml Einzeldosisbehältnissen aus weichem Polyethylen in einem Aluminiumfolienbeutel (PE/Aluminium/PET) mit je 5 Einzeldosisbehältnissen erhältlich.

Packungsgrößen:

30 × 0,2 ml (6 Beutel mit je 5 Einzeldosisbehältnissen)

60 × 0,2 ml (12 Beutel mit je 5 Einzeldosisbehältnissen)

120 × 0,2 ml (24 Beutel mit je 5 Einzeldosisbehältnissen)

und Bündelpackungen zu 4 × 30 Einzeldosisbehältnissen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

OmniVision GmbH
Lindberghstraße 9
82178 Puchheim
Deutschland
Tel.: +49 89 840792 30
Fax: +49 89 840792 40
info@omnivision.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

92490.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

30. November 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

30. September 2021

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt