



1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dorzolamid Micro Labs 20 mg/ml Augentropfen, Lösung

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 22,26 mg Dorzolamidhydrochlorid entsprechend 20 mg Dorzolamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Augentropfen, Lösung enthält 0,075 mg/ml Benzalkoniumchlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Klare, farblose bis annähernd farblose, leicht visköse Lösung mit einem pH-Wert von 5,00 bis 6,20 und einer Osmolarität von 260-330 mOsmol/kg.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dorzolamid Micro Labs Augentropfen, Lösung 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 x täglich einen Tropfen Dorzolamid in den Bindehautsack des (der) betroffenen Auges (Augen).

Bei Anwendung als Kombinationstherapie mit einem topischen Betablocker beträgt die Dosierung 2 x täglich einen Tropfen Dorzolamid in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.

Wenn von einem anderen Antiglaukomatosum auf Dorzolamid 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 Arzneimittel zur Anwendung am Auge angewendet, sollten die Arzneimittel in einem Abstand von mindestens 10 Minuten appliziert werden.

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 häufig vorkommende Bakterien kontaminiert werden können, was zu Augeninfektionen führen kann. Schwere Schädigungen des Auges und ein daraus resultierender Verlust des Sehvermögens können die Folge der Anwendung kontaminierter Augentropfen sein.

Die Patienten sollten über die korrekte Handhabung der Flasche informiert werden.

Kinder und Jugendliche

Über die dreimal tägliche Anwendung von Dorzolamid bei pädiatrischen Patienten sind begrenzte klinische Daten verfügbar (Informationen über Dosierung bei pädiatrischen Patienten siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge

1. Der Sicherheitsring zwischen dem Tropfbehälter und der Verschlusskappe muss unversehrt sein, bevor das Arzneimittel zum ersten Mal angewendet wird. Ein Spalt zwischen dem Tropfbehälter und Verschlusskappe ist bei ungeöffneter Tropfbehälter normal.
2. Die Verschlusskappe abnehmen.
3. Zur Anwendung ist der Kopf nach hinten zu beugen und das Unterlid leicht herabzuziehen, damit sich zwischen Augennid und Auge eine Tasche bildet.
4. Das umgedrehte Tropfbehälter leicht zusammendrücken, bis ein einzelner Tropfen in das Auge gelangt. **Die Tropferspitze darf nicht das Auge oder Augennid berühren.**
5. 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.

6. Sofern erforderlich sind die Schritte 3 bis 4 am anderen Auge zu wiederholen.
7. Das Tropfbehälter ist direkt nach der Anwendung wieder mit der Schraubkappe zu verschließen.
8. Nach Anwendung aller Dosen verbleibt eine Restmenge Dorzolamid Micro Labs 20 mg/ml Augentropfen, Lösung im Tropfbehälter. Der Patient sollte darüber informiert werden.

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 hyperchlorämischer Azidose nicht geprüft. Da die Ausscheidung von Dorzolamid und seinen Metaboliten überwiegend über die Niere erfolgt, ist Dorzolamid daher bei diesen Patienten kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die Therapie von Patienten mit akutem Winkelblockglaukom erfordert zu den topischen drucksenkenden Arzneimitteln zusätzliche therapeutische Maßnahmen. Dorzolamid wurde bei Patienten mit akutem Winkelblockglaukom nicht untersucht.

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

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

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

Eine additive Wirkung der bekannten systemischen Wirkungen der Carboanhydrasehemmung ist bei Patienten, die einen oral applizierten Carboanhydrasehemmer und Dorzolamid erhalten, möglich. Die gleichzeitige Gabe von Dorzolamid und oralen Carboanhydrasehemmern wird nicht empfohlen.

Bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Hornhautdefekten und/oder intraokularer Operation in der Anamnese wurde über Hornhautödeme und irreversible Hornhautdekompensationen während der Anwendung von Dorzolamid Micro Labs berichtet. Topisches Dorzolamid sollte bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Nach fistulierenden Operationen wurde bei der Anwendung von Arzneimitteln, die die Kammerwasserproduktion hemmen, über Aderhautabhebung in Verbindung mit okulärer Hypotonie berichtet.

Dorzolamid Micro Labs enthält als Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid, das Reizungen am Auge sowie Symptome von trockenen Augen hervorrufen und den Tränenfilm sowie die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Dorzolamid Micro Labs sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten, bei denen die Hornhaut beeinträchtigt sein könnte, mit Vorsicht angewendet werden.

Kontaktlinsen sollten vor der Anwendung herausgenommen und erst 15 Minuten nach der Anwendung wiederingesetzt werden. Benzalkoniumchlorid kann weiche Kontaktlinsen verformen.

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

Spezifische Arzneimittelwechselwirkungsstudien wurden mit Dorzolamid nicht durchgeführt. Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Dorzolamid durchgeführt. In klinischen Studien wurde Dorzolamid gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln ohne Auftreten von Wechselwirkungen angewendet: Timolol-Augentropfen, Betaxolol-Augentropfen und systemische Arzneimittel einschließlich ACE-Hemmer, Kalziumkanalblocker, Diuretika, nicht steroidale Antiphlogistika einschließlich Acetylsalicylsäure sowie Hormone (z. B. Östrogen, Insulin, Thyroxin).

Das Zusammenwirken von Dorzolamid und Miotika sowie adrenergen Agonisten während der Glaukomtherapie wurde nicht abschließend ausgewertet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dorzolamid sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Dorzolamid bei Schwangeren vor. Bei Kaninchen führte Dorzolamid unter maternotoxischen Dosen zu teratogenen Effekten (siehe Abschnitt 5.3).

Stillen

Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid/Metaboliten in die Muttermilch übertreten. Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten bei Tieren haben gezeigt, dass Dorzolamid/Metaboliten in die Milch übergangen. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau muss entschieden werden, ob das Stillen abgebrochen werden soll oder ob die Behandlung mit Dorzolamid abgebrochen werden soll. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Fruchtbarkeit

Tierdaten lassen keine Auswirkungen einer Behandlung mit Dorzolamid auf die männliche und weibliche Fertilität vermuten. Menschliche Daten fehlen.

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 Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Dorzolamid wurde an mehr als 1.400 Personen in kontrollierten und nicht kontrollierten klinischen Studien untersucht. In Langzeitstudien wurden 1.108 Patienten mit Dorzolamid als Monotherapie oder als Zusatztherapie zu einem topischen Betablocker behandelt. Dabei waren arzneimittelbedingte Nebenwirkungen am Auge, insbesondere Konjunktivitis und Reaktionen am Augennid, die häufigste Ursache eines Therapieabbruchs bei ca. 3 % der Patienten.

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

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.

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen

Selten: Schwindel, Parästhesien

Augenerkrankungen:

Sehr häufig: Brennen und Stechen

Häufig: Keratitis superficialis punctata, Tränen, Konjunktivitis, Lidentzündung, Jucken der Augen, Lidreizung, verschwommenes Sehen

Gelegentlich: Iridozyklitis

Selten: Reizungen wie Rötung, Schmerzen, Krustenbildung an den Augennidern, vorübergehende Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete), Hornhautödem, okuläre Hypotonie, Aderhautabhebung nach fistulierenden Augenoperationen

Nicht bekannt: Fremdkörpergefühl im Auge

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des 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 (Lyell-Syndrom)

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

Herzkrankungen:

Nicht bekannt: Palpitationen, Tachykardie

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Hypertonie

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Informationen hinsichtlich der Überdosierung beim Menschen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von Dorzolamidhydrochlorid vor.

Symptome

Folgendes wurde bei Einnahme berichtet: Somnolenz; bei topischer Applikation: Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, verändertes Träumen und Dysphagie.

Behandlung

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

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel und Miotika, Carboanhydrasehemmer, Dorzolamid

ATC Code: S01 EC 03

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.

Dorzolamid Micro Labs 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 Akkommodationskrämpfe. Dorzolamid hat eine sehr geringe bzw. keine Wirkung auf die Herzfrequenz oder den Blutdruck.

Topisch angewendete Betablocker senken ebenfalls den Augeninnendruck durch Verringerung der Kammerwasserproduktion, jedoch über einen anderen Wirkmechanismus. Studien haben gezeigt, dass durch die Gabe 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 Wirksamkeit und Sicherheit****Erwachsene Patienten**

Bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension zeigte sich die Wirksamkeit von Dorzolamid als Monotherapie bei dreimal täglicher Gabe (Augeninnendruck-Ausgangswert ≥ 23 mmHg) oder als Zusatztherapie zu topischen Betablockern bei zweimal täglicher Gabe (Augeninnendruck-Ausgangswert ≥ 22 mmHg). Die Augeninnendruck-senkende 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 Pilocarpin 2 % viermal täglich.

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 Anwendung von Dorzolamid 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 darauf hin, 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

Im Gegensatz zur oralen Gabe 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-Base-Haushaltes oder Elektrolytverschiebungen, die charakteristisch für oral verabreichte Carboanhydrasehemmer sind.

Nach topischer Applikation gelangt Dorzolamid in den systemischen Blutkreislauf. Zur Erfassung einer möglichen

systemischen Carboanhydrasehemmung nach topischer Gabe 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 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 Verabreichung 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 Gabe 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 praktisch weder freier Wirkstoff noch Metabolit 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.

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 von einer metabolischen Azidose. Bei Kaninchen wurden bei Anwendung maternotoxischer Dosen in Verbindung mit einer metabolischen Azidose Missbildungen der Wirbelkörper beobachtet. Bei laktierenden Ratten wurde eine Abnahme der Körpergewichtszunahme der Nachkommen beobachtet. Bei männlichen und weiblichen Ratten, denen vor und während der Paarung Dorzolamid verabreicht wurde, wurden keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

In klinischen Studien wurden bei den 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 beobachtet werden könnten.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Benzalkoniumchlorid
Hyetellose
Mannitol
Natriumcitrat
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Anbruch sollte Dorzolamid Micro Labs 20 mg/ml Augentropfen, Lösung nicht länger 28 Tage angewendet werden.

Dieses Arzneimittel nach dem Öffnen nicht über 25°C lagern.

Entsorgen Sie die Flasche mit der verbleibenden Lösung vier Wochen nach der ersten Anwendung.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dieses Arzneimittel nicht über 30°C lagern.

Lagerungsbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Dorzolamid Micro Labs 20 mg/ml Augentropfen, Lösung befindet sich in einem 5 ml LDPE Tropfbehältnis mit LDPE Tropferspitze und Schraubverschluss aus HDPE, verpackt in einem Karton.

Packungsgrößen: 1x5 ml, 2x5 ml, 3x5 ml, 4x5 ml, 6x5 ml (einzelnes 5 ml Tropfbehältnis)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7 INHABER DER ZULASSUNG

Micro Labs GmbH
Lyoner Straße 14
60528 Frankfurt
Deutschland

8 ZULASSUNGSNUMMER

99200.00.00

9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

07. Februar 2019

10 STAND DER INFORMATION

Januar 2023

11 VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig