

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dorzocomp-Stulln sine 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 22,26 mg Dorzolamidhydrochlorid entsprechend 20 mg Dorzolamid und 6,83 mg Timololmaleat entsprechend 5 mg Timolol.

Ein Tropfen (etwa 0,032 - 0,036 ml) enthält 0,7 mg Dorzolamid und 0,2 mg Timolol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis (Augentropfen).

Klare, annähernd farblose, leicht visköse Lösung, praktisch frei von sichtbaren Partikeln (pH 5,4 - 6,0, Osmolalität 240 - 300 mOsmol/kg).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Indiziert zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder Pseudoexfoliationsglaukom, wenn die Monotherapie mit einem topischen Betablocker nicht ausreicht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung beträgt zweimal täglich einen Tropfen Dorzocomp-Stulln sine in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten wurde noch nicht nachgewiesen.

Die Sicherheit bei pädiatrischen Patienten im Alter unter 2 Jahren wurde noch nicht nachgewiesen. Zurzeit vorliegende Daten zur Sicherheit bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

Wird ein weiteres Arzneimittel am Auge angewendet, sollte Dorzocomp-Stulln sine und das andere Arzneimittel in einem Abstand von mindestens 10 Minuten angewendet werden.

Dieses Arzneimittel 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 verworfen werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihre Hände vor Anwendung zu waschen und dass das Behältnis nicht mit den Augen und der Umgebung der Augen in Berührung kommen darf, da dies zu Augenverletzungen führen könnte.

Die Patienten sollten auch darauf hingewiesen werden, dass Augentropfen bei nicht ordnungsgemäßer Handhabung durch überall vorkommende Bakterien kontaminiert werden können, was zu Augeninfektionen führen kann. Schwere Schädigungen des Auges und ein daraus resultierender Verlust des Sehvermögens können die Folge der Anwendung kontaminierter Augentropfen sein.

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.

4.3 Gegenanzeigen

Dorzocomp-Stullen sine ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die 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

Kardiovaskuläre Reaktionen/Atemwegsreaktionen

Wie andere lokal am Auge angewendete Arzneimittel wird Timolol systemisch aufgenommen. Aufgrund des Beta-Rezeptorblocker-Bestandteils Timolol können dieselben kardiovaskulären, pulmonalen oder anderen Nebenwirkungen 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.

Herzerkrankungen

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronare Herzerkrankung, Prinzmetal Angina und Herzinsuffizienz) und Hypotonie muss die Behandlung mit Betablockern kritisch überprüft und eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen müssen auf Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen hin sowie auf Nebenwirkungen überwacht 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 Dorzocomp-Stulln sine 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 angewendet werden.

Immunologie und Überempfindlichkeit

Wie andere lokal am Auge angewendete Arzneimittel kann dieses Arzneimittel systemisch aufgenommen werden. Dorzolamid besitzt eine Sulfonamidogruppe, 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 Epidermolysis acuta toxica. Wenn Anzeichen schwerwiegender Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, ist dieses Arzneimittel abzusetzen.

Unter diesem Arzneimittel wurden ähnliche lokale Nebenwirkungen am Auge beobachtet wie unter Dorzolamidhydrochlorid-haltigen Augentropfen. Bei Auftreten solcher Reaktionen sollte ein Abbruch der Therapie mit Dorzocomp-Stulln sine erwogen werden.

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 Adrenalinosis zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen an.

Begleittherapie

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.

Erkrankungen der Hornhaut

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

Anästhesien bei Operationen

Augenarzneimittel, die Betablocker enthalten, können systemische beta-agonistische Wirkungen, z. B. von Adrenalin, blockieren. Der Anästhesist sollte über die Therapie des Patienten mit Timolol informiert werden.

Die Therapie mit Betablockern kann die Symptome einer Myasthenia gravis verstärken.

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 bei konservierten Dorzolamid/Timolol-haltigen Augentropfen beobachtet wurden, wurde in gelegentlichen Fällen über Urolithiasis berichtet. Da Dorzocomp-Stullen eine 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.

Sonstige

Die Therapie von Patienten mit akutem Winkelblockglaukom erfordert außer augeninnendrucksenkenden 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 Hornhautdekomensationen berichtet. Patienten mit einer dünnen Endothelschicht haben ein erhöhtes Risiko, ein Hornhautödem zu entwickeln. Wenn Dorzocomp-Stullen bei solchen Patienten verordnet wird, sind Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

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

Wie bei der Anwendung anderer Antiglaukomatosa wurde bei einigen Patienten nach längerer Therapie über ein vermindertes Ansprechen auf Timololmaleat-haltige 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.

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 5.1

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit unkonservierten Dorzolamid/Timolol-haltigen Augentropfen durchgeführt. In einer klinischen Studie wurde dieses Arzneimittel gleichzeitig mit folgenden systemischen Arzneimitteln ohne Auftreten von Wechselwirkungen angewendet: 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 Betarezeptoren-blockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika, Guanethidin, Narkotika und Monoaminoxidase (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 konservierte Dorzolamid/Timolol-haltige Augentropfen allein nur geringe oder keine Wirkung auf die Pupillenweite haben, 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

Dorzocomp-Stullen sine sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Dorzolamid

Ausreichende klinische Daten bei exponierten Schwangeren sind nicht verfügbar. Bei Kaninchen führte Dorzolamid unter maternotoxischen Dosen zu teratogenen Effekten (siehe Abschnitt 5.3).

Timolol

Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Timolol bei schwangeren Frauen 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 eingenommen wurden. Zusätzlich wurden Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atemnot und Hypoglykämie) bei Neugeborenen beobachtet, wenn 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-haltigen 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 Dorzocomp-Stullen sine erforderlich ist, wird Stillen nicht empfohlen.

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 verschwommenes Sehen, können bei einigen Patienten die Fahrtüchtigkeit und/oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

In einer klinischen Studie entsprachen die mit unkonservierten Dorzolamid/Timolol-haltigen Augentropfen beobachteten Nebenwirkungen denen, die schon vorher bei konservierten Dorzolamid/Timolol-Augentropfen, Dorzolamidhydrochlorid und/oder Timololmaleat berichtet worden waren.

Im Rahmen von klinischen Studien wurden 1.035 Patienten mit konservierten Dorzolamid/Timolol-haltigen Augentropfen behandelt. Ungefähr 2,4 % aller Patienten brachen die Behandlung mit der konservierten Darreichungsform 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).

Unkonservierte Dorzolamid/Timolol-haltige Augentropfen zeigten ein mit konservierten Dorzolamid/Timolol-haltigen Augentropfen vergleichbares Sicherheitsprofil in einer doppelblinden Vergleichsstudie unter wiederholter Dosierung.

Wie andere lokal am Auge angewendete Arzneimittel wird Timolol 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 aufgeführten Nebenwirkungen beinhalten Nebenwirkungen, die innerhalb der Klasse der ophthalmologischen Betablocker beobachtet wurden.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung mit unkonservierten Dorzolamid/Timolol-haltigen Augentropfen oder einem seiner Bestandteile entweder in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet:

[Sehr häufig: ($\geq 1/10$), Häufig: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich: ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)]

System- organklasse (MedDRA)	Darreichungs- form	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
Erkrankun- gen des Immun- systems	Dorzolamid- hydrochlorid/ Timololmaleat unkonservierte Augentropfen, Lösung				subjektive und objektive Symptome von systemischen allergischen Reaktionen einschließ- lich Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Exanthem, Anaphylaxie	

System- organklasse (MedDRA)	Darreichungs- form	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				subjektive und objektive Symptome von allergischen Reaktionen einschließ- lich Angioödem, Urtikaria, lokalisiertem und generalisier- tem Exanthem, Anaphylaxie	Pruritus
Stoff- wechsel- und Ernährungs- störungen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung					Hypo- glykämie
Psychiatri- sche Erkrankun- gen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Depression*	Schlaf- losigkeit*, Alpträume*, Gedächtnis- verlust	Hallu- zination
Erkrankun- gen des Nerven- systems	Dorzolamid- hydrochlorid Augentropfen, Lösung		Kopf- schmer- zen*		Schwindel*, Parästhesie*	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung		Kopf- schmer- zen*	Schwindel*, Synkope*	Parästhe- sien*, Verstärkung der objektiven und subjektiven Symptome einer Myasthenia gravis, Verminde- rung der Libido*, zerebro- vaskulärer Insult*, zerebrale Ischämie	

System- organklasse (MedDRA)	Darreichungs- form	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
Augen- erkrankun- gen	Dorzolamid- hydrochlorid/ Timololmaleat unkonservierte Augentropfen, Lösung	Brennen und Stechen	Konjunktivale Injektion, ver- schwom- menes Sehen, Hornhaut- erosion, Jucken der Augen, Tränen			
	Dorzolamid- hydrochlorid Augentropfen, Lösung		Lident- zündung*, Lidrei- zung*	Iridozyklitis*	Reizungen z. B. Rötung*, Schmerzen*, Krusten- bildung an den Augen- lidern*, transitorische Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbil- dete), Hornhaut- ödem*, okuläre Hypotonie*, Aderhaut- abhebung (nach fistulierender Operation)*	Fremd- körper- gefühl im Auge

System- organklasse (MedDRA)	Darreichungs- form	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung		Subjektive und objektive Symptome von Reizerscheinungen an den Augen einschließlich Blepharitis*, Keratitis*, herabgesetzte Hornhautsensibilität und trockene Augen*	Sehstörungen einschließlich Refraktionsänderungen (in einigen Fällen aufgrund des Absetzens einer Miotikatherapie)*	Ptosis, Diplopie, Aderhautabhebung nach fistulierender Operation* (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)	Jucken, Tränen, Rötung, verschwommenes Sehen, Hornhauterosion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Tinnitus*	
Herz- erkrankungen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Bradykardie*	Schmerzen im Brustbereich*, Palpitationen*, Ödem*, Arrhythmie*, Herzinsuffizienz*, Herzstillstand*, Herzblock	AV-Block, Herzmuskelschwäche
	Dorzolamid- hydrochlorid Augentropfen, Lösung					Tachykardie, Palpitationen
Gefäß- erkrankungen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Hypotonie*, Claudicatio, Raynaud-Syndrom*, kalte Hände und Füße*	
	Dorzolamid- hydrochlorid Augentropfen, Lösung					Hypertonie

System- organklasse (MedDRA)	Darreichungs- form	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
Erkrankun- gen der Atemwege, des Brustraums und Mediasti- nums	Dorzolamid- hydrochlorid/ Timololmaleat unkonservierte Augentropfen, Lösung		Sinusitis		Kurzatmig- keit, respiratori- sche Insuffizienz, Rhinitis, selten Broncho- spasmus	
	Dorzolamid- hydrochlorid Augentropfen, Lösung				Epistaxis*	Dyspnoe
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Dyspnoe*	Broncho- spasmus (vorwiegend bei Patienten mit bereits bestehender broncho- spastischer Erkran- kung)*, respiratori- sche Insuffizienz, Husten*	
Erkrankun- gen des Gastro- intestinal- trakts	Dorzolamid- hydrochlorid/ Timololmaleat unkonservierte Augentropfen, Lösung	Ge- schmacks- irritation				
	Dorzolamid- hydrochlorid Augentropfen, Lösung		Übelkeit*		Reizung im Rachen- bereich, trockener Mund*	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Übelkeit*, Dyspepsie*	Diarrhö, trockener Mund*	Ge- schmacks- irritation, Bauch- schmerzen, Erbrechen
Erkrankun- gen der Haut und des Unterhaut- gewebes	Dorzolamid- hydrochlorid/ Timololmaleat unkonservierte Augentropfen, Lösung				Kontakt- dermatitis, Stevens- Johnson- Syndrom, Epidermolysis acuta toxica	

System- organklasse (MedDRA)	Darreichungs- form	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
	Dorzolamid- hydrochlorid Augentropfen, Lösung				Exanthem*	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Alopezie*, psoriasiforme s Exanthem oder Verslechter ung einer Psoriasis*	Hautaus- schlag
Skelett- muskulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankun- gen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				systemischer Lupus erythema- todes	Myalgie
Erkrankun- gen der Nieren und Harnwege	Dorzolamid- hydrochlorid/ Timololmaleat unkonservierte Augentropfen, Lösung			Urolithiasis		
Erkrankun- gen der Ge- schlechts- organe und der Brustdrüse	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Peyronie- Krankheit*, Abnahme der Libido	sexuelle Dysfunk- tion
Allgemeine Erkrankun- gen und Beschwer- den am Verabrei- chungsort	Dorzolamid- hydrochlorid Augentropfen, Lösung		Schwä- che/ Müdig- keit*			
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Schwäche/ Müdigkeit*		

*Diese Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung auch mit konservierten Dorzolamid/ Timolol-
haltigen Augentropfen beobachtet.

**Zusätzliche Nebenwirkungen wurden unter Betablocker-Augentropfen berichtet und können
möglicherweise auch unter Dorzocomp-Stullen sine 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 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 keine Daten hinsichtlich einer Überdosierung beim Menschen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von konservierten oder unkonservierten Dorzolamid/Timolol-haltigen Augentropfen vor.

Symptome

Berichte über versehentliche Überdosierung von Timololmaleat-haltigen 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 Zentralnervensystem (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: S01E D51

Wirkmechanismus

Dorzocomp-Stullen sine 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 Kammerwasserproduktion, 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 Anwendung nur eines Wirkstoffes.

Nach topischer Applikation senkt Dorzocomp-Stullen sine 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.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirksamkeit

Es wurden klinische Studien mit einer Dauer von bis zu 15 Monaten durchgeführt, um die augeninnendrucksenkende Wirkung von konservierten Dorzolamid/Timolol-haltigen Augentropfen zweimal täglich (angewendet morgens und beim Zubettgehen) mit der Wirkung von 0,5%igem Timolol und 2,0%igem Dorzolamid, allein oder zusammen gegeben, bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension zu vergleichen, für die eine Kombinationstherapie in den Studien 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 augeninnendrucksenkende Wirkung von konservierten Dorzolamid/Timolol-haltigen Augentropfen 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 augeninnendrucksenkende Wirkung von konservierten Dorzolamid/Timolol-haltigen Augentropfen zweimal täglich entsprach der einer Kombinationstherapie mit Dorzolamid zweimal täglich und Timolol zweimal täglich. Die augeninnendrucksenkende Wirkung von konservierten Dorzolamid/Timolol-haltigen Augentropfen 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 hatten die unkonservierten Dorzolamid/Timolol-haltigen Augentropfen einen mit konservierten Dorzolamid/Timolol-haltigen Augentropfen vergleichbaren augeninnendrucksenkenden Effekt. Das Sicherheitsprofil von unkonservierten Dorzolamid/Timolol-haltigen Augentropfen ähnelte dem von konservierten Dorzolamid/Timolol-haltigen Augentropfen.

Kinder und Jugendliche

Eine 3-monatige kontrollierte Studie wurde mit dem primären Ziel, die Sicherheit von 2,0%igen Dorzolamidhydrochlorid-haltigen 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, konservierte Dorzolamid/Timolol-haltige Augentropfen in einer offenen Studienphase. Die Wirksamkeit wurde bei diesen Patienten nicht nachgewiesen. Die zweimal tägliche Anwendung von konservierten Dorzolamid/Timolol-haltigen Augentropfen 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 angewendete 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 Einnahme von Dorzolamid zur Simulation der maximalen systemischen Belastung nach Langzeitanwendung der Anwendung 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-haltigen 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-haltigen 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 Dorzocomp-Stullen keine bedeutsamen Sicherheitsrisiken für die Anwendung beim Menschen zu erwarten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydroxyethylcellulose (4000 - 5000 mPa·s)

Mannitol (Ph.Eur.)
Natriumcitrat (Ph.Eur.)
Natriumhydroxid (1M) (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre für 0,3 ml Einzeldosisbehältnisse.
2 Jahre für 0,2 ml Einzeldosisbehältnisse.
Nach erstem Öffnen des Aluminiumfolienbeutels nicht länger als 3 Monate verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Der Inhalt eines Einzeldosisbehältnisses ist nach dem Öffnen zur sofortigen Verwendung bestimmt.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dorzocomp-Stullen sine ist in Einzeldosisbehältnisse aus transparentem Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) abgefüllt. Zwei Streifen mit je 5 Einzeldosisbehältnissen sind in einen laminierten Aluminiumbeutel verpackt.

Es sind Packungsgrößen mit 10, 20, 30, 50, 60, 100 oder 120 Einzeldosisbehältnissen mit je 0,2 ml oder 0,3 ml Lösung erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharma Stulln GmbH
Werksstrasse 3
92551 Stulln

8. ZULASSUNGSNUMMER

99327.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Mai 2020

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig