

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dorzolamid - 1 A Pharma 20 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 20 mg Dorzolamid (als Dorzolamidhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml der Lösung enthält 0,075 mg Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Klare, leicht viskose, farblose wässrige Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dorzolamid - 1 A Pharma 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 - 1 A Pharma in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.

Bei Anwendung als Kombinationstherapie mit einem topischen Betablocker beträgt die Dosierung 2 x täglich einen Tropfen Dorzolamid - 1 A Pharma in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.

Wenn von einem anderen Antiglaukomatoseum auf Dorzolamid - 1 A Pharma umgestellt wird, sollte dieses Arzneimittel noch einen Tag lang in der adäquaten Dosierung angewendet, dann abgesetzt und am nächsten Tag die Behandlung mit Dorzolamid - 1 A Pharma begonnen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrungen zur Anwendung bei Kindern sind begrenzt. 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

Werden mehrere topische Augenarzneimittel angewandt, 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 übliche 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 von Dorzolamid - 1 A Pharma informiert werden. Wenn die Patienten Schwierigkeiten bei der Anwendung ihrer Augentropfen haben, sollten sich diese an ein Familienmitglied oder eine Pflegekraft wenden.

Gebrauchsanweisung

Der Patient sollte diese Anweisungen bei der Anwendung von Dorzolamid - 1 A Pharma sorgfältig befolgen. Vor Anwendung der Augentropfen sollte der Patient sich die Hände waschen.

1. Der Originalitätsverschluss am Flaschenhals darf vor der ersten Anwendung nicht aufgebrochen sein.
2. Der Verschluss der Flasche sollte durch Drehen abgeschraubt werden, bis der Originalitätsverschluss bricht.
3. Der Kopf des Patienten muss nach hinten gebeugt sein und das untere Augenlid vorsichtig nach unten gezogen werden, um eine kleine Tasche zwischen Augenlid und Auge zu bilden.



4. Die Flasche umdrehen und zusammendrücken bis ein einzelner Tropfen in das Auge gelangt. **DAS AUGES ODER AUGENLID DARF NICHT MIT DER TROPFERSPITZE BERÜHRT WERDEN.**



5. Schritte 3 und 4 sollten, falls notwendig, am anderen Auge wiederholt werden.
6. Die Flasche sollte direkt nach der Anwendung durch Zudrehen der Verschlusskappe fest verschlossen werden und wieder in die Originalverpackung zurückgelegt werden.
7. Die Tropferspitze ist so konzipiert, dass sie einen definierten Tropfen abgibt, deshalb darf die Öffnung der Tropferspitze nicht vergrößert 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 Medikamenten zusätzliche therapeutische Maßnahmen. Dorzolamid wurde bei Patienten mit akutem Winkelblockglaukom nicht geprüft.

Dorzolamid ist ein Sulfonamid 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.

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.

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

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

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

Dorzolamid - 1 A Pharma enthält das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid

Dieses Arzneimittel enthält 0,075 mg Benzalkoniumchlorid pro ml.

Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorruft und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigt. Es sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden. Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Kontaktlinsen müssen vor der Anwendung dieses Arzneimittels entfernt werden und dürfen erst nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden.

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

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, Calciumkanalblocker, 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 darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es liegen keine oder nur begrenzte Daten über die Anwendung von Dorzolamid bei schwangeren Frauen vor. Bei Kaninchen führte Dorzolamid unter maternotoxischen Dosen zu teratogenen Effekten (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid bzw. die Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übertreten. Die verfügbaren pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus Tierversuchen haben einen Übergang von Dorzolamid bzw. den Metaboliten in die Muttermilch gezeigt. Es muss entschieden werden, ob abgestellt wird oder die Therapie mit Dorzolamid unterbrochen oder beendet wird, wobei der Vorteil des Stillens für das Kind gegen den Nutzen der Therapie für die Mutter abgewogen werden muss. Ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind 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 das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Dorzolamid-haltige Augentropfen wurden an mehr als 1.400 Personen in kontrollierten und nicht kontrollierten klinischen Studien untersucht. In Langzeitstudien wurden 1.108 Patienten mit Dorzolamid-haltigen Augentropfen als Monotherapie oder als Zusatztherapie zu einem topischen Betablocker behandelt. Dabei waren medikamentbedingte Nebenwirkungen am Auge, insbesondere Konjunktivitis und Reaktionen am Augenlid, die häufigste Ursache eines Abbruchs der Therapie mit Dorzolamid-haltigen Augentropfen bei ca. 3 % der Patienten.

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

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

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 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

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

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, Pruritus, Exantheme, Kurzatmigkeit, selten Bronchospasmen

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 der Überdosierung beim Menschen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von Dorzolamidhydrochlorid vor.

Symptome

Folgendes wurde berichtet bei:

- Einnahme: Somnolenz
- 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

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 - 1 A Pharma 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 Akkommodationsspasmus. 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erwachsene Patienten

In umfangreichen 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 Gabe (Augeninnendruck-Ausgangswert ≥ 23 mmHg) oder als Zusatztherapie zu topischen Betablockern bei zweimal täglicher Gabe (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 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 ¹ 0,25 % n = 27 Altersbereich: 0,25 bis 22 Monate
Alterskohorte ≥ 2 bis < 6 Jahre	n = 66 Altersbereich: 2 bis 6 Jahre	Timolol 0,5 % n = 35 Altersbereich: 2 bis 6 Jahre

¹gelbildende Timolol-Lösung

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 gelbildenden Dorzolamid- oder Timolol-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, Injektions- und Augenschmerzen. Bei einem kleinen Prozentsatz von < 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 renaler 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 artspezifisch und/oder die Folge von einer metabolischen Azidose. Bei Kaninchen wurden bei Anwendung maternotoxischer Dosen in Verbindung mit einer metabolischen Azidose Missbildungen der Wirbelkörper beobachtet. Bei säugenden Ratten wurde eine reduzierte Gewichtszunahme der Nachkommen 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 entwickelten die Patienten weder Anzeichen einer metabolischen Azidose noch Veränderungen der Serumelektrolyte, die auf eine systemische Carboanhydrasehemmung hinweisen würden. Daher ist nicht zu

erwarten, dass die in Tierstudien erfassten Wirkungen auch bei Patienten unter therapeutischen Dosen von Dorzolamid beobachtet werden könnten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Mannitol (Ph.Eur.)
- Natriumcitrat (Ph.Eur.)
- Hyetellose
- Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
- Benzalkoniumchlorid
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen innerhalb von 28 Tagen anzuwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiß-opake MDPE-Flasche mit versiegeltem LDPE-Tropfeinsatz und einer HDPE-Verschlusskappe mit Originalitätsverschluss. Jede Flasche enthält 5 ml Lösung.

Packungsgrößen: 1 x 5 ml, 3 x 5 ml oder 6 x 5 ml Flaschen

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

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
82041 Oberhaching
Telefon: 089/6138825-0
Telefax: 089/6138825-65
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202750.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

02. Juli 2020

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig