

Dorzolamid comp - 1 A Pharma® 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung



FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dorzolamid comp - 1 A Pharma 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Augentropfen, Lösung enthält 20 mg Dorzolamid (als Hydrochlorid) und 5 mg Timolol (als Maleat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Augentropfen, 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.

Die Augentropfen-Lösung hat einen pH-Wert zwischen 5,4 und 5,8 und eine Osmolalität von 242 bis 323 mosm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dorzolamid comp - 1 A Pharma ist 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 1 Tropfen Dorzolamid comp - 1 A Pharma in (den Bindehautsack) jedes erkrankte(n) Auge(s).

Wird ein weiteres topisches Arzneimittel am Auge angewendet, sollten Dorzolamid comp - 1 A Pharma und das andere Arzneimittel in einem Abstand von mindestens 10 Minuten angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen wurde noch nicht nachgewiesen.

Die Sicherheit bei Kindern unter 2 Jahren wurde noch nicht nachgewiesen. (Informationen zur Sicherheit bei Kindern zwischen 2 und 6 Jahren siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

1. Der Originalitätsverschluss am Flaschenhals darf vor der ersten Anwendung nicht aufgebrochen sein. Eine Lücke zwischen der Flasche und der Verschlusskappe ist normal bei einer ungeöffneten Flasche.
2. Die Verschlusskappe ist von der Flasche abzunehmen.
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 AUGENLID DARF NICHT MIT DER TROPFERSPITZE BERÜHRT WERDEN.
5. Schritte 3 und 4 sollten, falls notwendig, am anderen Auge wiederholt werden.
6. Die Verschlusskappe muss wieder auf die Flasche gesetzt und diese direkt nach der Anwendung verschlossen werden.

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

Dorzolamid comp - 1 A Pharma ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen einen oder beide Wirkstoffe, Sulfonamide 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 oben gemachten Angaben beziehen sich auf die Wirkstoffe und sind nicht nur auf die Kombination beschränkt.

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

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

Gefäßerkrankungen

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

Atemwegserkrankungen

Bei Patienten mit Asthma wurde nach der Anwendung einiger Betablocker-Augentropfen über Reaktionen an den Atemwegen einschließlich Tod infolge von Bronchospasmus berichtet. Bei Patienten mit leichter/mäßiger chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) sollte Dorzolamid comp - 1 A Pharma mit Vorsicht und nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Leberfunktionsstörung

Dieses Arzneimittel wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht geprüft und sollte daher bei solchen Patienten mit Vorsicht angewandt 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 toxische epidermale Nekrolyse. Wenn Anzeichen schwerwiegender Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, ist dieses Arzneimittel abzusetzen.

Unter diesem Arzneimittel wurden ähnliche lokale Nebenwirkungen am Auge beobachtet wie unter Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen. Bei Auftreten solcher Reaktionen sollte ein Abbruch der Therapie mit Dorzolamid comp - 1 A Pharma erwogen werden.

Patienten, bei denen anamnestisch eine Atopie oder eine schwere anaphylaktische Reaktion auf verschiedene Allergene bekannt ist, können unter Betablockergabe heftiger als normal auf die wiederholte Exposition gegenüber solchen Allergenen reagieren und sprechen möglicherweise nicht auf die übliche Adrenalindosis zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen an.

Dorzolamid comp - 1 A Pharma® 20 mg/ml + 5 mg/ml

Augentropfen, Lösung



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, wenn bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ein Absetzen von Timolol-Augentropfen erforderlich wird, die Therapie schrittweise abgesetzt werden.

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 betaagonistische Wirkungen z. B. von Adrenalin/Epinephrin blockieren. Der Anästhesist sollte über die Therapie des Patienten mit Timolol informiert werden.

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

Zusätzliche Wirkungen einer Carboanhydrasehemmung

Die Therapie mit oralen Carboanhydrasehemmern wurde mit einer Urolithiasis als Folge von Störungen des Säure-Basen-Haushaltes, insbesondere bei Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen, in Zusammenhang gebracht. Obwohl keine Störungen des Säure-Basen-Haushaltes unter diesem Arzneimittel beobachtet wurden, wurde gelegentlich über Urolithiasis berichtet. Da Dorzolamid comp - 1 A Pharma einen topischen Carboanhydrasehemmer enthält, der systemisch resorbiert wird, kann bei Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen ein erhöhtes Risiko für eine Urolithiasis während der Anwendung dieses Arzneimittels bestehen.

Sonstiges

Die Therapie von Patienten mit akutem Winkelblockglaukom erfordert außer augeninnendrucksenkenden Arzneimitteln zusätzliche therapeutische Maßnahmen. Die fixe Kombination von Dorzolamid und Timolol wurde bei Patienten mit akutem Winkelblockglaukom nicht geprüft.

Während der Anwendung von Dorzolamid wurde über Hornhautödem und irreversible Hornhautdekomensation bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Hornhautdefekten und/oder intraokularer Operation in der Anamnese berichtet. Patienten mit einer dünnen Endothelschicht haben ein erhöhtes Risiko, ein Hornhautödem zu entwickeln. Wenn Dorzolamid comp - 1 A Pharma 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 über ein vermindertes Ansprechen auf Timololmaleat-Augentropfen nach längerer Therapie 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.

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 5.1

Dorzolamid comp - 1 A Pharma® 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung



Dorzolamid comp - 1 A Pharma enthält Benzalkoniumchlorid

Dieses Arzneimittel enthält 0,075 mg Benzalkoniumchlorid pro ml Augentropfen, Lösung. Das entspricht 0,375 mg Benzalkoniumchlorid pro 5 ml.

Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Patienten sollten Kontaktlinsen vor der Anwendung dieses Arzneimittels entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einsetzen.

Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. 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.

Die Anwendung des Arzneimittels Dorzolamid comp - 1 A Pharma kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Eine missbräuchliche Anwendung von Dorzolamid comp - 1 A Pharma zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol durchgeführt.

In klinischen Studien wurde die fixe Kombination von Dorzolamid und Timolol gleichzeitig mit den folgenden systemischen Arzneimitteln ohne Auftreten von Wechselwirkungen angewendet: ACE-Hemmer, Kalziumkanalblocker, Diuretika, nicht steroidale Antiphlogistika einschließlich Acetylsalicylsäure sowie Hormone (z. B. Östrogen, Insulin, Thyroxin).

Es kann zu einer Wirkungsverstärkung und damit zu einer Hypotonie und/oder einer deutlichen Bradykardie kommen, wenn ophthalmologische Betablocker zusammen mit oralen Kalziumkanalblockern, Katecholaminspeicher-entleerenden Arzneimitteln oder Betarezeptorenblockern, 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 Dorzolamid comp - 1 A Pharma allein nur geringe oder keine Wirkung auf die Pupillenweite hat, wurde gelegentlich über eine Mydriasis bei gleichzeitiger Anwendung von Betablocker-Augentropfen und Adrenalin (Epinephrin) berichtet.

Betablocker können die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika verstärken.

Orale Betablocker können eine Blutdruckerhöhung, wie sie nach Absetzen von Clonidin als Folge von Rebound-Effekten auftreten kann, verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dorzolamid comp - 1 A Pharma sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Dorzolamid

Ausreichende klinische Daten bei exponierten Schwangeren sind nicht verfügbar. Bei Kaninchen führte Dorzolamid in maternaltoxischen 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 im Abschnitt 4.2.

Dorzolamid comp - 1 A Pharma® 20 mg/ml + 5 mg/ml

Augentropfen, Lösung



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 den Neugeborenen beobachtet, wenn die Betablocker bis zur Geburt angewendet wurden.

Wenn Dorzolamid comp - 1 A Pharma bis zur Geburt angewendet wurde, muss das Neugeborene in den ersten Lebenstagen sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid in die Muttermilch übertritt. Bei den Nachkommen säugender Ratten, die Dorzolamid erhielten, wurde eine Verringerung der Körpergewichtszunahme beobachtet.

Betablocker gehen in die Muttermilch über. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass bei therapeutischen Dosen von Timolol-Augentropfen ausreichende Mengen in die Muttermilch übergehen, um klinische Symptome einer Betablockade beim Säugling hervorzurufen. Hinweise zur Verringerung der systemischen Resorption siehe im Abschnitt 4.2.

Wenn eine Behandlung mit Dorzolamid comp - 1 A Pharma 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 klinischen Studien entsprachen die unter der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol beobachteten Nebenwirkungen denen, die schon vorher unter Dorzolamidhydrochlorid und/oder Timololmaleat berichtet worden waren.

Im Rahmen von klinischen Studien wurden 1.035 Patienten mit der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol behandelt. Ungefähr 2,4 % aller Patienten brachen die Behandlung mit der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol 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. Lidentzündung und Konjunktivitis).

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 folgenden Nebenwirkungen wurden unter der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol oder einem ihrer Bestandteile entweder in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet:

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)

System- organklasse (MedDRA)	Formulierung	Häufigkeit				
		Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
Erkrankungen des Immun- systems	Dorzolamid- hydrochlorid/ Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Anzeichen und Symptome von systemischen allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Exanthem, Anaphylaxie	

Dorzolamid comp - 1 A Pharma® 20 mg/ml + 5 mg/ml

Augentropfen, Lösung



System- organklasse (MedDRA)	Formulierung	Häufigkeit				
		Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
Erkrankungen des Immun- systems	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Anzeichen und Symptome von systemischen allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, lokalisiertem und generalisiertem Exanthem, Anaphylaxie	Pruritus
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung					Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Depression*	Schlaflosigkeit*, Alpträume*, Gedächtnisverlust	Halluzination§
Erkrankungen des Nerven- systems	Dorzolamid- hydrochlorid Augentropfen, Lösung		Kopfschmerzen*		Schwindel*, Parästhesie*	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung		Kopfschmerzen*	Schwindel*, Synkope*	Parästhesie*, Verstärkung der objektiven und subjektiven Symptome einer Myasthenia gravis, Verminderung der Libido*, zerebrovaskulärer Insult*, zerebrale Ischämie	
Augen- erkrankungen	Dorzolamid- hydrochlorid/ Timololmaleat Augentropfen, Lösung	Brennen und Stechen	konjunktivale Infektion, verschwom- menes Sehen, Hornhauterosion, Jucken der Augen, Tränen			
	Dorzolamid- hydrochlorid Augentropfen, Lösung		Lidentzündung*, Lidreizung*	Iridozyklitis*	Reizungen z. B. Rötung*, Schmerzen*, Krustenbildung an den Augenlidern*, transitorische Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete), Hornhautödem*, okuläre Hypotonie*, Aderhautabhebung (nach fistulierender Operation)*	

Dorzolamid comp - 1 A Pharma® 20 mg/ml + 5 mg/ml

Augentropfen, Lösung



System- organklasse (MedDRA)	Formulierung	Häufigkeit				
		Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
Augen- erkrankungen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung		subjektive und objektive Symptome von Reizerschei- nungen an den Augen einschließlich Blepharitis*, Keratitis*, herabgesetzte Hornhaut- sensibilität und trockene Augen*	Sehstörungen einschließlich Refraktions- änderungen (in einigen Fällen aufgrund des Absetzens einer Miotikatherapie)*	Ptois, Diplopie, Aderhautabhebung (nach fistulierender Operation)* (siehe Abschnitt 4.4)	Jucken, Tränen, Rötung, verschwom- menes Sehen, Hornhaut- Erosion
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, Herzmuskel- schwäche
	Dorzolamid- hydrochlorid Augentropfen, Lösung					Palpitationen, Tachykardie
Gefäß- erkrankungen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Hypotonie*, Claudicatio, Raynaud- Syndrom*, kalte Hände und Füße*	
	Dorzolamid- hydrochlorid Augentropfen, Lösung					Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums	Dorzolamid- hydrochlorid/ Timololmaleat Augentropfen, Lösung		Sinusitis		Kurzatmigkeit, respiratorische Insuffizienz, Rhinitis, selten Broncho- spasmus	
	Dorzolamid- hydrochlorid Augentropfen, Lösung				Epistaxis*	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Dyspnoe*	Bronchospasmus (vorwiegend bei Patienten mit bereits bestehender bronchospastischer Erkrankung)*, respiratorische Insuffizienz, Husten*	

Dorzolamid comp - 1 A Pharma® 20 mg/ml + 5 mg/ml

Augentropfen, Lösung



System- organklasse (MedDRA)	Formulierung	Häufigkeit				
		Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Dorzolamid- hydrochlorid/ Timololmaleat Augentropfen, Lösung	Geschmacks- irritation				
	Dorzolamid- hydrochlorid Augentropfen, Lösung		Übelkeit*		Reizung im Rachenbereich, trockener Mund*	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Übelkeit*, Dyspepsie*	Diarrhö, trockener Mund*	Geschmacks- irritation, Bauchschmer- zen*, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	Dorzolamid- hydrochlorid/ Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson- Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell- Syndrom)	
	Dorzolamid- hydrochlorid Augentropfen, Lösung				Exanthem*	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Alopezie*, psoriasiformes Exanthem oder Verschlechterung einer Psoriasis*	Hautausschlag
Skelettmusku- latur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Systemischer Lupus erythematodes	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dorzolamid- hydrochlorid/ Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Urolithiasis		
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Peyronie- Krankheit*, Abnahme der Libido	sexuelle Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verab- reichungsort	Dorzolamid- hydrochlorid Augentropfen, Lösung		Asthenie/ Müdigkeit*			
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Asthenie/ Müdigkeit		

* Diese Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung auch unter der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol beobachtet.

** Zusätzliche Nebenwirkungen wurden unter Betablocker-Augentropfen berichtet und können möglicherweise auch unter der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol auftreten.

§ im Zusammenhang mit Timolol beobachtete unerwünschte Reaktionen

Dorzolamid comp - 1 A Pharma® 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung



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

Für Menschen liegen keine Daten bezüglich Überdosierung nach versehentlicher oder absichtlicher Einnahme der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol vor.

Symptome

Es gibt Berichte über versehentliche Überdosierung von Timololmaleat-Augentropfen, die zu ähnlichen systemischen Wirkungen, wie sie bei systemischen Betarezeptorblockern gesehen wurden, führten, wie z. B. Schwindel, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Bradykardie, Bronchospasmus und Herzstillstand. Die häufigsten objektiven und subjektiven Symptome bei Überdosierung von Dorzolamid sind Elektrolytverschiebungen, Entwicklung einer Azidose und möglicherweise Wirkungen auf das zentrale Nervensystem.

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.

Therapie

Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Serum-Elektrolyt-Spiegel (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

Wirkungsmechanismus

Dorzolamid comp - 1 A Pharma 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 menschlichen 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 nichtselektiver Betarezeptorblocker. 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 verglichen mit der Anwendung nur eines Wirkstoffes.

Nach topischer Applikation senkt Dorzolamid comp - 1 A Pharma den erhöhten Augeninnendruck, unabhängig davon, ob ein Glaukom besteht oder nicht. Der erhöhte Augeninnendruck ist ein Hauptrisikofaktor bei der Entstehung einer Sehnervschädigung und des glaukomatösen Gesichtsfeldverlusts. Dorzolamid comp - 1 A Pharma senkt den

Dorzolamid comp - 1 A Pharma® 20 mg/ml + 5 mg/ml

Augentropfen, Lösung



intraokularen Druck ohne die üblichen Nebenwirkungen von Miotika wie Nachtblindheit, Akkommodationsspasmus und Pupillenverengung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirkungen

Es wurden klinische Studien mit einer Dauer bis zu 15 Monaten durchgeführt, um die augeninnendrucksenkende Wirkung der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol 2-mal 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 der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol 2-mal täglich stärker war als die drucksenkende Wirkung der jeweiligen Monotherapie mit 2,0 %igem Dorzolamid 3-mal täglich oder 0,5 %igem Timolol 2-mal täglich. Die augeninnendrucksenkende Wirkung der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol 2-mal täglich war vergleichbar mit der gleichzeitigen Behandlung mit Dorzolamid 2-mal täglich und Timolol 2-mal täglich.

Die augeninnendrucksenkende Wirkung der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol 2-mal täglich konnte bei Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten über den Tag verteilt nachgewiesen werden und dieser Effekt konnte während der Langzeitgabe aufrechterhalten werden.

Kinder und Jugendliche

Eine 3-monatige, kontrollierte Studie wurde mit dem primären Ziel, die Sicherheit von 2 %igem Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen bei Kindern unter 6 Jahren zu dokumentieren, durchgeführt. In dieser Studie erhielten 30 Patienten, die höchstens 6 Jahre, aber mindestens 2 Jahre alt waren und deren Augeninnendruck mit einer Dorzolamid- oder Timolol-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert war, die fixe Kombination von Dorzolamid und Timolol in einer offenen Studienphase. Die Wirksamkeit wurde bei diesen Patienten nicht nachgewiesen. Die 2-mal tägliche Anwendung der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol wurde in dieser kleinen Patientengruppe, in der 19 Patienten die Behandlung abschlossen und 11 Patienten die Therapie aufgrund einer Operation oder eines Wechsels der Medikation abbrachen, im Allgemeinen gut vertragen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dorzolamidhydrochlorid

Im Gegensatz zu oral angewendeten Carboanhydrasehemmern ermöglicht die topische Anwendung von Dorzolamidhydrochlorid eine direkte Wirkungsentfaltung 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-Haushalts oder die für oral angewendete Carboanhydrasehemmer charakteristischen Elektrolytverschiebungen.

Nach topischer Applikation gelangt Dorzolamid in den systemischen Kreislauf. Zur Erfassung einer möglichen systemischen Carboanhydrasehemmung nach topischer Gabe wurden Wirksubstanz- 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 der freien Wirksubstanz verbleiben. Die Muttersubstanz bildet einen einzigen N-Desethyl-Metaboliten, der die CA-II zwar weniger stark als die Muttersubstanz, 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. 4 Monaten.

Nach Einnahme von Dorzolamid zur Stimulation 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 freie Wirksubstanz 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.

Dorzolamid comp - 1 A Pharma® 20 mg/ml + 5 mg/ml

Augentropfen, Lösung



Vergleichbare pharmakokinetische Ergebnisse wurden nach topischer Dauertherapie mit Dorzolamidhydrochlorid beobachtet. Einige ältere Patienten mit Nierenfunktionsstörung (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 bei 6 Probanden wurde die systemische Belastung mit Timolol nach 2-mal täglicher Gabe von 0,5 %igen Timololmaleat-Augentropfen bestimmt. Die mittlere maximale Plasmakonzentration betrug nach der Morgendosis 0,46 ng/ml und nach der Nachmittagsdosis 0,35 ng/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das okuläre und systemische Sicherheitsprofil der einzelnen Wirkstoffe ist hinreichend bekannt.

Dorzolamid

In Kaninchen, welchen maternal-toxische Dosen von Dorzolamid verabreicht wurden, was mit metabolischer Azidose assoziiert ist, wurden Fehlbildungen der Wirbelkörper beobachtet.

Timolol

Tierstudien zeigten keine teratogenen Effekte.

Darüber hinaus wurden in Tieren nach topischer Gabe von Dorzolamidhydrochlorid- und Timololmaleat-Augentropfen bzw. nach gleichzeitiger Gabe von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat keine okulären Nebenwirkungen gesehen. *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien mit den einzelnen Komponenten ergaben kein mutagenes Potential. Deshalb sind unter therapeutischen Dosen von Dorzolamid comp - 1 A Pharma keine bedeutsamen Sicherheitsrisiken für die Anwendung beim Menschen zu erwarten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 28 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dorzolamid comp - 1 A Pharma ist in einer weiß-opaken MDPE-Flasche mit einem versiegeltem LDPE-Tropfeinsatz verpackt und mit einer HDPE-Verschlusskappe mit manipulationssicherem Dichtungsring verschlossen.

Packungsgrößen: 5 ml, 2 x 5 ml, 3 x 5 ml, 4 x 5 ml oder 6 x 5 ml Flaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Dorzolamid comp - 1 A Pharma[®] 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung



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
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-3030
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202751.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Dezember 2019

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig