



## 1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dorzolamid/Timolol Micro Labs 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis

## 2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Ein Tropfen (etwa 0,03 - 0,05 ml) enthält durchschnittlich 0,8 mg Dorzolamid und 0,2 mg Timolol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

## 3 DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis

Klare, farblose bis annähernd farblose, leicht viskose Lösung, mit einem pH-Wert zwischen 5,0 und 6,0 und einer Osmolarität von 255-315 mOsmol/kg.

## 4 KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Dorzolamid/Timolol Micro Labs 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis ist indiziert zur Therapie eines erhöhten Augeninnendrucks bei Patienten mit Weitwinkel- oder Pseudoxfoliationsglaukom, wenn eine Monotherapie mit einem topischen Betablocker nicht ausreicht.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Dosierung ist ein Tropfen Dorzolamid/Timolol Micro Labs 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis zweimal täglich in den Bindehautsack des erkrankten Auges.

Wird ein anderes topisches Arzneimittel am Auge angewendet, sollten Dorzolamid/Timolol Micro Labs 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis und das andere Arzneimittel in einem Abstand von mindestens 10 Minuten angewendet werden.

Dieses Arzneimittel ist eine sterile Lösung, die kein Konservierungsmittel enthält. Die Lösung aus einem Einzeldosisbehältnis ist unmittelbar nach dem Öffnen in das betroffene Auge zu tropfen. Da die Sterilität nach dem Öffnen eines Einzeldosisbehältnisses nicht aufrechterhalten werden kann, muss verbliebene Lösung sofort nach der Anwendung entsorgt werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihre Hände vor der Anwendung zu waschen und eine Berührung der Tropferspitze des Behältnisses mit den Augen und der Umgebung der Augen zu vermeiden (siehe Anwendungshinweise).

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. Die Verwendung von kontaminierten Augentropfen kann zu einer schweren Augenschädigung und nachfolgendem Verlust der Sehkraft führen.

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.

#### Hinweise zur Anwendung

Die Patienten sind über die korrekte Handhabung des Einzeldosisbehältnisses zu informieren.

#### Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen.

Die Sicherheit und Unbedenklichkeit bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht erwiesen.

Zurzeit vorliegende Daten zur Sicherheit bei Kindern zwischen 2 und 6 Jahren sind in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Dorzolamid/Timolol Micro Labs 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis ist kontraindiziert bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- reaktiven Atemwegserkrankungen einschließlich Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese oder schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialem Block, atrioventrikulärem Block zweiten oder dritten Grades (der nicht mit einem Schrittmacher kontrolliert wird), symptomatischer Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock
- schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder hyperchlorämische Azidose

Diese Angaben beziehen sich auf die einzelnen Wirkstoffe und sind nicht nur auf die Kombination

beschränkt.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Kardiovaskuläre Reaktionen/Atemwegsreaktionen

Timolol wird systemisch absorbiert. 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 niedriger als die nach systemischer Anwendung. Hinweise zur Verringerung der systemischen Resorption siehe unter Abschnitt 4.2.

#### Herzerkrankungen

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. koronarer Herzerkrankung, Prinzmetal-Angina und Herzversagen) und gleichzeitiger blutdrucksenkender Therapie mit Betablockern müssen sorgfältig untersucht werden, um eine Therapie mit anderen Wirkstoffen zu erwägen. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sollten auf Anzeichen der Verschlechterung dieser Erkrankungen sowie auf Nebenwirkungen hin überwacht werden.

Aufgrund ihrer negativen Auswirkung auf die Überleitungszeit sollten Betablocker nur mit Vorsicht an Patienten mit Herzblock ersten Grades gegeben werden.

#### Gefäßerkrankungen

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

#### Atemwegserkrankungen

Nach Anwendung von ophthalmischen Beta-Blockern wurde über respiratorische und kardiale Reaktionen berichtet, bis hin zu Todesfällen aufgrund von Bronchospasmus bei Asthmatikern und in seltenen Fällen bei Patienten mit Herzversagen.

Dorzolamid/Timolol sollte mit Vorsicht bei Patienten mit leichter/mäßiger chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet werden und nur dann, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

#### Leberinsuffizienz

Dieses Arzneimittel wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht geprüft 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 enthält eine Sulfonamidgruppe, die auch in Sulfonamiden vorkommt. Daher können bei topischer Anwendung dieselben Nebenwirkungen wie unter systemischer Therapie mit Sulfonamiden auftreten, einschließlich schwerwiegender Reaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse. Wenn Anzeichen schwerwiegender Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss dieses Arzneimittel abgesetzt werden.

Unter diesem Arzneimittel wurden ähnliche lokale Nebenwirkungen am Auge beobachtet wie unter Dorzolamidhydrochlorid.

Bei Auftreten solcher Reaktionen sollte ein Abbruch der Behandlung mit Dorzolamid/Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis in Erwägung gezogen werden.

Patienten, bei denen anamnestisch eine Atopie oder eine schwerwiegende allergische Reaktion auf verschiedene Allergene bekannt ist, können unter einer Therapie mit 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 Carboanhydrasemhemmern wird nicht empfohlen.

#### Absetzen der Behandlung

Wird die Behandlung mit Timolol-Augentropfen beendet, ist bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit die Therapie schrittweise abzusetzen.

#### Zusätzliche Wirkungen einer Betablockade

#### Hypoglykämie/Diabetes:

Betablocker sollten bei Patienten mit spontan auftretender Hypoglykämie bzw. bei Patienten mit labilem Diabetes mit Vorsicht angewendet werden, da Betablocker die Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie verschleiern können.

Betablocker können bestimmte Symptome einer Hyperthyreose (Schilddrüsenüberfunktion) maskieren. Das abrupte Absetzen einer Betablockertherapie kann eine Verschlimmerung der Symptome herbeiführen.

#### Erkrankungen der Hornhaut:

Augentropfen, die Betablocker enthalten, können zu Trockenheit der Augen führen. Patienten mit Erkrankungen der Hornhaut sind mit Vorsicht zu behandeln.

#### Anästhesie bei Operationen:

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

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

#### Zusätzliche Wirkungen einer Carboanhydrasemhemmung

Die Therapie mit oralen Carboanhydrasemhemmern wurde mit einer Urolithiasis als Folge von Störungen des Säure-Basen-Haushaltes, insbesondere bei Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen, in Zusammenhang gebracht. Obwohl unter der Therapie mit Dorzolamid/Timolol-Augentropfen (mit Konservierungsmittel), keine Störungen des Säure-Basen-Haushalts beobachtet wurden, wurde über seltene Fälle von Urolithiasis berichtet. Da Dorzolamid/Timolol Micro Labs 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis einen topischen Carboanhydrasemhemmer 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. Bei Patienten mit akutem Winkelblockglaukom wurde dieses Arzneimittel nicht geprüft.

Während der Anwendung von Dorzolamid wurde bei Patienten mit bestehenden chronischen Hornhautdefekten und/oder intraokularen Operationen in der Anamnese über Hornhautödem und irreversibles Hornhautdekomensation berichtet. Bei solchen Patienten sollte topisches Dorzolamid/Timolol Micro Labs 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis mit Vorsicht angewendet werden.

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

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

Bei Patienten, die Kontaktlinsen trugen, wurde dieses Arzneimittel 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 Dorzolamid/Timolol Augentropfen, Lösung durchgeführt.

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

Es kann zu einer Wirkungsverstärkung kommen, was eine Hypotonie und/oder eine deutliche Bradykardie auslösen kann, wenn Betablocker-Augentropfen zusammen mit oralen Kalziumkanalblockern, katecholaminspeicherentleerenden Arzneimitteln oder Betarezeptorenblockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika, Guanethidin, Narkotika und Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern angewendet werden.

Während der gleichzeitigen Behandlung mit CYP2D6-Hemmern (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol wurde über eine verstärkte systemische Betablockade (z. B. verminderte Herzfrequenz, Depressionen) berichtet.

Obwohl Dorzolamid/Timolol Augentropfen, Lösung (mit Konservierungsmittel) allein eine geringe oder keine Wirkung auf die Pupillenweite hat, wurde gelegentlich über eine Erweiterung der Pupille bei gleichzeitiger Anwendung von Augentropfen, die Betablocker enthalten, und Adrenalin (Epinephrin) berichtet.

Betablocker können die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika verstärken.

Orale Betablocker können eine Hypertonie verstärken, die nach Absetzen von Clonidin als Folge von Rebound-Effekten auftreten kann.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Dorzolamid/Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

##### Dorzolamid

Ausreichenden klinische Daten von schwangeren Frauen, die mit Dorzolamid behandelt wurden, liegen nicht vor. Bei Kaninchen führte Dorzolamid unter maternaltoxischen Dosen zu teratogenen Effekten (siehe Abschnitt 5.3)

##### Timolol

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Timolol bei Schwangeren vor. Timolol sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, sofern dies nicht unbedingt notwendig ist. Hinweise zur Verringerung der systemischen Resorption, siehe Abschnitt 4.2.

Epidemiologische Studien zeigten kein erhöhtes Risiko von Missbildungen, jedoch bei Einnahme von Betablockern ein Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerung. Zusätzlich wurden bei Neugeborenen Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atemnot und Hypoglykämie) beobachtet, wenn Betablocker bis zur Geburt angewendet wurden. Wird dieses Arzneimittel bis zur Geburt verabreicht, sollte das Neugeborene in den ersten Lebenstagen sorgfältig überwacht werden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid in die Muttermilch übergeht. Bei den Nachkommen säugender Ratten, die Dorzolamid erhielten, wurde eine verminderte Gewichtszunahme beobachtet.

Betablocker werden mit der Muttermilch ausgeschieden. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass bei therapeutischen Timolol-Dosen, ausreichende Mengen in der Muttermilch übergehen, um klinische Symptome einer Betablockade beim Säugling hervorzurufen. Hinweise zur Verringerung der systemischen Resorption, siehe 4.2.

Wenn eine Behandlung mit Dorzolamid/Timolol Micro Labs 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis erforderlich ist, wird Stillen nicht empfohlen.

##### Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Dorzolamid/Timolol Augentropfen auf die menschliche Fertilität vor.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Mögliche Nebenwirkungen wie verschwommenes Sehen können bei einigen Patienten die Fahrtüchtigkeit und/oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die während klinischer Studien mit Dorzolamid/Timolol Augentropfen ohne Konservierungsmittel aufgetretenen Nebenwirkungen entsprechen den Nebenwirkungen, die zuvor bei Studien mit Dorzolamid/Timolol Augentropfen (mit Konservierungsmittel), Dorzolamidhydrochlorid und/oder Timololmaleat beobachtet wurden.

Im Rahmen von klinischen Studien wurden 1.035 Patienten mit Dorzolamid/Timolol Augentropfen (mit Konservierungsmittel) behandelt. Ungefähr 2,4 % aller Patienten brachen die Behandlung mit Dorzolamid/Timolol Augentropfen (mit Konservierungsmittel) aufgrund lokaler okulärer Nebenwirkungen ab, ungefähr 1,2 % aller Patienten beendeten die Behandlung wegen lokaler Nebenwirkungen, die auf eine Allergie oder Überempfindlichkeit hindeuteten (z. B. Lidentzündung und Konjunktivitis).

In einer doppelblinden Vergleichsstudie mit wiederholter Gabe wurde gezeigt, dass Dorzolamid/Timolol Augentropfen ohne Konservierungsmittel ein ähnliches Sicherheitsprofil wie Dorzolamid/Timolol Augentropfen mit Konservierungsmittel aufweist.

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 Inzidenz systemischer Nebenwirkungen nach topischer Anwendung am Auge ist geringer als bei systemischer Anwendung.

##### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen (Tabelle 1) traten unter Anwendung von Dorzolamid/Timolol Augentropfen, Lösung oder einem ihrer Bestandteile entweder in klinischen Studien oder nach Markteinführung auf.

[Sehr häufig: (≥ 1/10), Häufig: (≥ 1/100, <1/10), Gelegentlich: (≥ 1/1000, <1/100), und Selten: (≥ 1/10.000, <1/1000), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)]

##### 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 zur Überdosierung nach versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von Dorzolamid/Timolol Augentropfen (mit Konservierungsmittel) oder Dorzolamid/Timolol Augentropfen (ohne Konservierungsmittel) vor.

##### Symptome

Es gibt Berichte über versehentliche Überdosierung von Timololmaleat-Augentropfen, die zu ähnlichen systemischen Wirkungen führten, wie sie bei systemischen Betarezeptorenblockern beobachtet wurden – z. B. Schwindel, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Bradykardie, Bronchospasmus und Herzstillstand. Die am häufigsten zu erwartenden objektiven und subjektiven Symptome bei Überdosierung von Dorzolamidhydrochlorid sind Elektrolytverschiebungen, Entwicklung einer Azidose und möglicherweise Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS).

Es liegen nur begrenzte Informationen zur 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. Die Serumelektrolytkonzentrationen (insbesondere Kalium) und der pH-Wert des Blutes sollten überwacht werden. Studien haben gezeigt, dass Timolol nicht rasch dialysierbar ist.

#### 5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiglaukommittel und Miotika, Betablocker; Timolol, Kombinationen, ATC-Code: S01ED51

##### Wirkmechanismus

Dorzolamid/Timolol Micro Labs 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis enthält zwei Wirkstoffe: Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat. Beide Wirkstoffe senken den erhöhten Augeninnendruck über eine Verringerung der Kammerwasserproduktion, es liegen jedoch unterschiedliche Wirkmechanismen 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 Beta-Adrenozeptorenblocker. Der genaue Wirkmechanismus, über den Timololmaleat den Augeninnendruck senkt, ist derzeit noch nicht bekannt, obwohl eine Fluoreszeinstudie 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. Verglichen mit der Verabreichung nur eines Bestandteils führt der kombinierte Effekt dieser beiden Substanzen zu einer zusätzlichen Senkung des Augeninnendrucks (IOD).

Nach topischer Applikation senkt Dorzolamid/Timolol Micro Labs 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis den Augeninnendruck, unabhängig davon, ob ein Glaukom besteht oder nicht. Der erhöhte Augeninnendruck ist ein Hauptrisikofaktor bei der Pathogenese des Sehnervenschadens und des glaukomatösen Gesichtsfeldverlusts. Dieses Arzneimittel senkt den Augeninnendruck ohne die üblichen Nebenwirkungen von Miotika wie Nachtblindheit, Akkommodationskrampf und Pupillenverengung.

##### Pharmakodynamische Wirkungen

##### Klinische Wirkungen

Es wurden klinische Studien mit einer Dauer bis zu 15 Monaten durchgeführt, um die Augeninnendruck-senkende Wirkung von Dorzolamid/Timolol Augentropfen Lösung zweimal täglich (morgens und beim Zubettgehen) mit der Wirkung von allein oder zusammen gegebenem 0,5%igem Timolol und 2,0%igem Dorzolamid bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension zu vergleichen, für die in den Studien eine Kombinationstherapie 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 IOD-senkende Wirkung der zweimal täglich angewendeten Dorzolamid/Timolol Augentropfen Lösung stärker war als die Wirkung der Monotherapie mit 2,0%igem Dorzolamid dreimal täglich bzw. 0,5%igem Timolol zweimal täglich. Die IOD-senkende Wirkung der zweimal täglich angewendeten Dorzolamid/Timolol Augentropfen Lösung war vergleichbar mit der Wirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Dorzolamid und Timolol zweimal täglich. Die IOD-senkende Wirkung der zweimal täglich angewendeten Dorzolamid/Timolol Augentropfen Lösung konnte bei Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten über den Tag verteilt nachgewiesen werden und wurde auch bei Langzeitanwendung aufrechterhalten.

In einer aktiv-kontrollierten, parallelen, doppelblinden Studie mit 261 Patienten, die einen erhöhten Augeninnendruck von ≥ 22 mmHg in einem oder beiden Augen aufwiesen, zeigte Dorzolamid/Timolol Micro Labs 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis dieselbe Augeninnendruck-senkende Wirkung wie Dorzolamid/Timolol Micro Labs Augentropfen (mit Konservierungsmittel). Das Sicherheitsprofil von Dorzolamid/Timolol

20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis war jenem von Dorzolamid/Timolol Augentropfen (mit Konservierungsmittel) ähnlich.



Tabelle 1 Nebenwirkungen unter Anwendung von Dorzolamid/Timolol Augentropfen, Lösung oder einem ihrer Bestandteile entweder in klinischen Studien oder nach Markteinführung.

| Systemorganklasse (MedDRA)                                   | Formulierung                                                             | Sehr häufig         | Häufig                                                                                                                                                                                                               | Gelegentlich                                                                                                        | Selten                                                                                                                                                                                                                                 | Unbekannt**                                                         |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen des Immunsystems                                | Dorzolamid/Timolol Augentropfen, <u>ohne Konservierungsmittel</u>        |                     |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                     | Systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Exanthem, anaphylaktische Reaktion                                                                                                                   |                                                                     |
|                                                              | Timololmaleat Augentropfen, Lösung                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                     | Systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, lokal begrenzten und allgemeinen Hautausschlag, anaphylaktische Reaktion.                                                                                      | Juckreiz                                                            |
| Stoffwechsel und Ernährungsstörungen                         | Timololmaleat Augentropfen, Lösung                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                        | Hypoglykämie                                                        |
| Psychiatrische Erkrankungen                                  | Timololmaleat Augentropfen, Lösung                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                      | Depression*                                                                                                         | Schlaflosigkeit*, Alpträume*, Gedächtnisverlust                                                                                                                                                                                        | Halluzination                                                       |
| Erkrankungen des Nervensystems                               | Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung                              |                     | Kopfschmerzen*                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                     | Schwindel*, Parästhesien*                                                                                                                                                                                                              |                                                                     |
|                                                              | Timololmaleat Augentropfen, Lösung                                       |                     | Kopfschmerzen*                                                                                                                                                                                                       | Schwindel*<br>Synkope*                                                                                              | Parästhesien*, Verstärkung der objektiven und subjektiven Symptome einer Myasthenia gravis, verminderte Libido*, zerebrovaskulärer Insult*, zerebrale Ischämie                                                                         |                                                                     |
| Augenerkrankungen                                            | Dorzolamid/Timolol Augentropfen, <u>ohne Konservierungsmittel</u>        | Brennen und Stechen | konjunktivale Injektion, Verschwommenes Sehen, Hornhauterosion, Augenjucken, Tränenfluss                                                                                                                             |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                     |
|                                                              | Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung                              |                     | Lidentzündung*, Lidreizung*                                                                                                                                                                                          | Iridozyklitis*                                                                                                      | Reizungen, z. B. Rötung*, Schmerzen*, Krustenbildung am Augenhaut*, transitorische Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete), Hornhautödem*, okuläre Hypotonie* und Aderhautabhebung (nach fistulierender Operation)* | Fremdkörpergefühl im Auge                                           |
|                                                              | Timololmaleat Augentropfen, Lösung                                       |                     | Subjektive und objektive Symptome von okulären Reizerscheinungen (z. B. Brennen, Stechen, Juckreiz, Tränen, Rötung), einschließlich Blepharitis*, Keratitis*, herabgesetzte Hornhautsensibilität und trockene Augen* | Sehstörungen einschließlich Refraktionsänderungen (in einigen Fällen aufgrund des Absetzens einer Miotikatherapie)* | Ptois, Diplopie, Aderhautabhebung (nach fistulierender Operation; siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)*                                                                                          | Juckreiz, Tränenfluß, Rötung, Verschwommenes Sehen, Hornhauterosion |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths                     | Timololmaleat Augentropfen, Lösung                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                     | Tinnitus*                                                                                                                                                                                                                              |                                                                     |
| Herzerkrankungen                                             | Timololmaleat Augentropfen, Lösung                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                      | Bradykardie*                                                                                                        | Schmerzen im Brustraum*, Palpitationen*, Ödeme*, Arrhythmie, kongestive Herzinsuffizienz*, Herzstillstand, Herzblock                                                                                                                   | Atrioventikulärer Block, Herzversagen,                              |
|                                                              | Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung                              |                     |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                        | Palpitationen, Tachykardie                                          |
| Gefäßerkrankungen                                            | Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung                              |                     |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                        | Hypertonie                                                          |
|                                                              | Timololmaleat Augentropfen, Lösung                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                     | Hypotonie* Claudicatio, Raynaud-Syndrom*, kalte Hände und Füße*                                                                                                                                                                        |                                                                     |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   | Dorzolamid/Timolol Augentropfen, Lösung <u>ohne Konservierungsmittel</u> |                     | Sinusitis                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                     | Dyspnoe, respiratorische Insuffizienz, Rhinitis, Bronchospasmus                                                                                                                                                                        |                                                                     |
|                                                              | Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung                              |                     |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                     | Epistaxis                                                                                                                                                                                                                              | Dyspnoe                                                             |
|                                                              | Timololmaleat Augentropfen, Lösung                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                      | Dyspnoe                                                                                                             | Bronchospasmus (vorwiegend bei Patienten mit bereits bestehender bronchospastischer Erkrankung)*, respiratorische Insuffizienz, Husten*                                                                                                |                                                                     |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes                     | Dorzolamid/Timolol Augentropfen, Lösung <u>ohne Konservierungsmittel</u> | Geschmacksstörungen |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                     |
|                                                              | Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung                              |                     | Übelkeit*                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                     | Reizung im Rachenbereich, Mundtrockenheit*                                                                                                                                                                                             |                                                                     |
|                                                              | Timololmaleat Augentropfen, Lösung                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                      | Übelkeit* Dyspepsie*                                                                                                | Diarrhoe*, Mundtrockenheit*                                                                                                                                                                                                            | Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Erbrechen                      |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           | Dorzolamid/Timolol Augentropfen, Lösung <u>ohne Konservierungsmittel</u> |                     |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                     | Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse                                                                                                                                                              |                                                                     |
|                                                              | Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung                              |                     |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                     | Ausschlag*                                                                                                                                                                                                                             |                                                                     |
|                                                              | Timololmaleat Augentropfen, Lösung                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                     | Alopezie*, psoriasisformer Ausschlag oder Verschlechterung einer Psoriasis*                                                                                                                                                            | Hautausschlag                                                       |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen     | Timololmaleat Augentropfen, Lösung                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                     | Systemischer Lupus erythematodes                                                                                                                                                                                                       | Myalgie                                                             |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         | Dorzolamid/Timolol Augentropfen, Lösung <u>ohne Konservierungsmittel</u> |                     |                                                                                                                                                                                                                      | Urolithiasis                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                     |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        | Timololmaleat Augentropfen, Lösung                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                     | Peyronie-Krankheit*, verminderte Libido                                                                                                                                                                                                | Sexuelle Dysfunktion                                                |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung                              |                     | Asthenie/Müdigkeit*                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                     |
|                                                              | Timololmaleat Augentropfen, Lösung                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                      | Asthenie/Müdigkeit*                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                     |

\* Diese Nebenwirkungen wurden ebenfalls unter Dorzolamid/Timolol Augentropfen Lösung mit Konservierungsmittel nach Markteinführung beobachtet.

\*\* Zusätzliche Nebenwirkungen wurden unter Betablockern-Augentropfen berichtet und können möglicherweise auch unter Dorzolamid/Timolol Augentropfen Lösungen ohne Konservierungsmittel auftreten.



## Kinder und Jugendliche

Das primäre Ziel einer 3-monatigen kontrollierten Studie war die Dokumentation der Sicherheit von 2%igen Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen bei Kindern unter 6 Jahren. In dieser Studie erhielten 30 Patienten, die mindestens 2 und unter 6 Jahre alt waren und deren IOD mit einer Dorzolamid- oder Timolol-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert war, im Rahmen einer offenen Studienphase Dorzolamid/Timolol Augentropfen Lösung. Die Wirksamkeit wurde bei diesen Patienten nicht nachgewiesen. In dieser kleinen Patientengruppe wurde die zweimal tägliche Anwendung von Dorzolamid/Timolol Augentropfen Lösung im Allgemeinen gut vertragen. 19 Patienten schlossen die Behandlungsphase ab, 11 Patienten brachen die Anwendung aufgrund einer Operation, eines Wechsels der Medikation oder aus anderen Gründen ab.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Dorzolamidhydrochlorid

Im Gegensatz zu oral verabreichten Carboanhydrasehemmern ermöglicht die topische Anwendung von Dorzolamidhydrochlorid eine direkte Wirkungsentfaltung im Auge bei einer wesentlich niedrigeren Dosis und daher auch einer geringeren systemischen Exposition. In klinischen Studien führte dies zu einer Senkung des Augeninnendrucks ohne Störungen des Säure-Basen-Haushalts oder die für oral verabreichte 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. Während der Erhaltungstherapie reichert sich Dorzolamid in den roten Blutkörperchen als Folge der selektiven Bindung an die Carboanhydrase II (CA-II) an, während extrem niedrige Konzentrationen der freien Wirksubstanz im Plasma 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 Plasmaproteinbindung (etwa 33%) auf und wird größtenteils unverändert im Urin ausgeschieden; der Metabolit wird ebenfalls im Urin ausgeschieden. Nach Beendigung der Anwendung wird Dorzolamid nicht linear aus den roten Blutkörperchen ausgewaschen, was anfangs zu einem raschen Konzentrationsabfall führt, gefolgt von einer langsameren Eliminationsphase mit einer Halbwertszeit von etwa vier Monaten.

Nach Einnahme von Dorzolamid zur Simulation der maximalen systemischen Exposition nach Langzeitanwendung der topischen Form am Auge wurde der Steady State innerhalb von 13 Wochen 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. Vergleichbare pharmakokinetische Ergebnisse wurden nach topischer Erhaltungstherapie 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 allerdings 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-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 okulare und systemische Sicherheitsprofil der einzelnen Wirkstoffe ist gut erforscht.

### Dorzolamid

Bei Kaninchen wurden nach Anwendung maternaltoxischer Dosen von Dorzolamid, die mit metabolischer Azidose assoziiert waren, Missbildungen der Wirbelkörper festgestellt.

### Timolol

In tierexperimentellen Studien wurde keine teratogene Wirkung festgestellt.

Darüber hinaus wurden im Tierversuch bei topischer Gabe von Dorzolamidhydrochlorid- oder Timololmaleat-Augentropfen bzw. bei gleichzeitig verabreichtem Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat keine okulären Nebenwirkungen beobachtet. In-vitro- und in-vivo-Studien mit den einzelnen Komponenten ergaben kein mutagenes Potential. Deshalb sind unter therapeutischen Dosen von Dorzolamid/Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen ohne Konservierungsmittel, Lösung im Einzeldosisbehältnis keine bedeutenden Sicherheitsrisiken für die Anwendung beim Menschen zu erwarten.

## 6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hyetellose  
Mannitol (E421)  
Natriumcitrat (E331)  
Natriumhydroxid (E524) (zur pH-Wert-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen des Beutels darf Dorzolamid/Timolol Micro Labs 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis nicht länger als 15 Tage verwendet werden. Nicht verwendete Einzeldosisbehältnisse müssen nach Ablauf dieser Frist verworfen werden.

Nach der ersten Anwendung müssen geöffnete Einzeldosisbehältnisse sofort verworfen werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Im Folienbeutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dorzolamid/Timolol Micro Labs 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis ist in einem 0,2 ml Einzeldosisbehältnis aus weichem Polyethylen in einem Aluminiumfolienbeutel erhältlich.

### Packungsgrößen:

10 × 0,2 ml (2 Beutel mit 5 Einzeldosisbehältnissen)  
15 × 0,2 ml (3 Beutel mit 5 Einzeldosisbehältnissen)  
30 × 0,2 ml (6 Beutel mit 5 Einzeldosisbehältnissen)  
50 × 0,2 ml (10 Beutel mit 5 Einzeldosisbehältnissen)  
60 × 0,2 ml (12 Beutel mit 5 Einzeldosisbehältnissen)  
90 × 0,2 ml (18 Beutel mit 5 Einzeldosisbehältnissen)  
100 × 0,2 ml (20 Beutel mit 5 Einzeldosisbehältnissen)  
120 × 0,2 ml (24 Beutel mit 5 Einzeldosisbehältnissen)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7 INHABER DER ZULASSUNG

Micro Labs GmbH  
Lyoner Straße 14  
60528 Frankfurt  
Deutschland

## 8 ZULASSUNGSNUMMER

7000180.00.00

## 9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

06. Oktober 2021

## 10 STAND DER INFORMATION

September 2023

## 11 VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig