

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tidimaz 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Jeder Tropfen (ca. 35 µl) enthält 0,70 mg Dorzolamid und 0,18 mg Timolol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen Lösung

Transparente, farblose, viskose Lösung.

pH – Wert: 5,0 – 6,0

Osmolalität: 242 - 320 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung beträgt 2 x täglich einen Tropfen Tidimaz in den Bindehautsack jedes betroffenen Auges.

Wird ein weiteres topisches Augenarzneimittel angewendet, sollte Tidimaz in einem Abstand von mindestens 10 Minuten zu dem anderen Augenarzneimittel angewendet werden.

Augensalbe sollte als Letztes angewendet werden.

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

Die Patienten sollten auch darauf hingewiesen werden, dass Augentropfen bei nicht ordnungsgemäßer Handhabung durch Bakterien kontaminiert werden können, was zu Augeninfektionen führen kann. Schwere Schädigungen des Auges und ein daraus resultierender Verlust des Sehvermögens können durch kontaminierte Augentropfen verursacht werden.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten wurde noch nicht nachgewiesen.

Die Sicherheit bei pädiatrischen Patienten unter 2 Jahren wurde noch nicht nachgewiesen. (Für Informationen zur Sicherheit bei pädiatrischen Patienten ≥ 2 und < 6 Jahren, siehe Abschnitt 5.1)

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Tidimaz ist eine sterile Lösung, die keine Konservierungsstoffe enthält.

Vor der Anwendung der Augentropfen:

- Wenn die Augentropfen zum ersten Mal angewendet werden: Bevor der erste Tropfen an das Auge abgegeben wird, sollte der Patient zunächst die Verwendung der Tropfflasche üben, indem er diese langsam zusammendrückt, um einen Tropfen vom Auge weg in die Luft abzugeben.
- Wenn der Patient sicher ist, dass er jeweils einen Tropfen abgeben kann, soll er die Position wählen, die für die Anwendung der Tropfen am bequemsten ist (der Patient kann sich hinsetzen, sich auf den Rücken legen oder vor einem Spiegel stehen).

Hinweise zur Anwendung:

1. Der Patient sollte angewiesen werden, sich vor der Anwendung dieses Arzneimittels sorgfältig die Hände zu waschen.
2. Wenn die Verpackung oder Flasche beschädigt ist, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.
3. Wenn das Arzneimittel zum ersten Mal angewendet wird, sollte die Kappe erst abgeschraubt werden, nachdem sichergestellt wurde, dass der Sicherungsring an der Kappe nicht gebrochen ist. Beim Öffnen ist ein leichter Widerstand zu spüren, bis dieser manipulationssichere Ring bricht.
4. Wenn der manipulationssichere Ring lose ist, sollte er weggeworfen werden, da er ins Auge fallen und Verletzungen verursachen kann.
5. Der Patient sollte angewiesen werden seinen Kopf nach hinten zu neigen und das untere Augenlid vorsichtig nach unten zu ziehen, um eine Tasche zwischen Auge und Augenlid zu bilden. Der Kontakt zwischen der Flaschenspitze und Auge, Augenlidern oder Fingern sollte vermieden werden, um eine Kontamination der Lösung zu vermeiden.
6. Ein Tropfen sollte durch langsames Drücken auf die Flasche in die Lidtasche getropft werden. Hierzu ist der Patient anzuweisen, die Flasche leicht in der Mitte zusammenzudrücken und einen Tropfen in sein Auge fallen zu lassen. Zwischen dem Zusammendrücken und dem Lösen eines Tropfens kann es einige Sekunden dauern. Der Patient sollte nicht zu fest drücken, wenn er sich nicht sicher ist, wie dieses Arzneimittel anzuwenden ist. Er sollte einen Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal fragen.
7. Anschließend sollte der Patient das Auge schließen und den Tränenkanal für ca. 2 Minuten durch Drücken eines Fingers gegen den inneren Augenwinkel komprimieren. Dies kann verhindern, dass das Arzneimittel in den restlichen Körper aufgenommen wird.
8. Sofern für beide Augen angezeigt, sind die Schritte 5, 6 und 7 am anderen Auge zu wiederholen.
9. Nach Gebrauch und vor dem Wiederverschließen sollte die Flasche einmal nach unten geschüttelt werden, ohne die Tropferspitze zu berühren, um eventuelle Flüssigkeitsreste an der

Spitze zu entfernen. Dies ist notwendig, um die Abgabe nachfolgender Tropfen zu gewährleisten. Nach der Anwendung die Flasche verschließen.

Wenn ein Tropfen das Auge verfehlt, ist der Vorgang zu wiederholen.

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

Tidimaz ist kontraindiziert bei Patienten mit

- 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,
- Überempfindlichkeit gegen einen der oder beide Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Gegenanzeigen beziehen sich auf die einzelnen Wirkstoffe und sind nicht beschränkt auf die Kombination.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiovaskuläre Reaktionen/Atemwegsreaktionen

Wie andere 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 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 Tidimaz mit Vorsicht und nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Leberfunktionsstörungen

Dorzolamid/Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht und sollte daher bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Immunologie und Überempfindlichkeit

Wie andere lokal am Auge applizierte Arzneimittel kann dieses Arzneimittel systemisch aufgenommen werden. Dorzolamid besitzt eine Sulfonamidgruppe, 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 Dorzolamid/Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen wurden ähnliche lokale Nebenwirkungen am Auge beobachtet wie unter Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen. Bei Auftreten solcher Reaktionen sollte ein Abbruch der Therapie mit Tidimaz 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen erwogen werden. Patienten, bei denen anamnestisch eine Atopie oder eine schwere anaphylaktische Reaktion auf verschiedene Allergene bekannt ist, können bei Anwendung von Betablockern heftiger als normal auf die wiederholte Exposition gegenüber solchen Allergenen reagieren und sprechen möglicherweise nicht auf die übliche Adrenalinlösung zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen an.

Begleittherapie

Die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Betablockade können potenziert werden, wenn Timolol zusätzlich zu einem systemischen Betablocker angewendet wird. Das Ansprechen dieser Patienten ist sorgfältig zu überwachen. Die Anwendung von zwei topischen Betablockern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Dorzolamid und oralen Carboanhydrasehemmern wird nicht empfohlen.

Absetzen der Therapie

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

Zusätzliche Wirkungen einer Betablockade

Hypoglykämie/Diabetes

Betablocker sind bei Patienten mit einem Risiko für spontane Hypoglykämien oder Patienten mit einem labilen Diabetes mit Vorsicht einzusetzen, da Betablocker Zeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie verschleiern können.

Betablocker können ebenfalls die Symptome einer Schilddrüsenüberfunktion verschleiern. Das abrupte Absetzen einer Betablockertherapie kann eine Verschlimmerung der Symptome herbeiführen.

Erkrankungen der Hornhaut

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

Anästhesien bei Operationen

Augenarzneimittel, die Betablocker enthalten, können systemische beta-agonistische Wirkungen z. B. von Adrenalin/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 Urolithiasis als Folge von Störungen des Säure-Basen-Haushaltes in Zusammenhang gebracht, insbesondere bei Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen. Obwohl keine Störungen des Säure-Basen-Haushaltes unter Dorzolamid/Timolol Augentropfen (mit Konservierungsmittel) beobachtet wurden, wurde in gelegentlichen Fällen über Urolithiasis berichtet. Da Tidimaz einen topischen Carboanhydrasehemmer enthält, der systemisch resorbiert wird, kann für Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen während der Anwendung dieses Arzneimittels ein erhöhtes Risiko für eine Urolithiasis bestehen.

Sonstiges

Die Therapie von Patienten mit akutem Winkelblockglaukom erfordert außer Augeninnendrucksenkenden Arzneimitteln zusätzliche therapeutische Maßnahmen. Dieses Arzneimittel wurde bei Patienten mit akutem Winkelblockglaukom nicht untersucht.

Während der Anwendung von Dorzolamid wurde bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Hornhautdefekten und/oder intraokularen Operationen in der Anamnese über Hornhautödeme und irreversible Hornhautdekomensationen berichtet. Das Risiko zur Entwicklung eines Hornhautödems ist erhöht. Wenn Tidimaz solchen Patienten verordnet wird, sind Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

Nach Anwendung von Arzneimitteln, welche die Kammerwasserproduktion hemmen (z. B. Timolol, Acetazolamid) wurde nach fistulierenden Operationen über Aderhautabhebung berichtet. Wie bei der Anwendung anderer Antiglaukomatosa wurde bei einigen Patienten nach längerer Therapie über ein vermindertes Ansprechen auf Timololmaleat-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

Dorzolamid/Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen wurde bei Patienten mit Kontaktlinsen nicht untersucht. Die Patienten sollten angewiesen werden, vor der Anwendung des Arzneimittels die Kontaktlinsen aus dem Auge zu entfernen und mindestens 15 Minuten zu warten, bevor sie wieder eingesetzt werden.

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 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen durchgeführt.

In einer klinischen Studie wurde Dorzolamid/Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen gleichzeitig mit folgenden systemischen Arzneimitteln ohne Auftreten von Wechselwirkungen angewandt: ACE-Hemmern, Kalziumkanalblockern, Diuretika, nicht steroidale Antiphlogistika einschließlich Acetylsalicylsäure sowie Hormonen (z. B. Östrogen, Insulin, Thyroxin).

Es kann zu einer Wirkungsverstärkung und damit zu einer Hypotonie und/oder einer deutlichen Bradykardie kommen, wenn Betablocker-Augentropfen zusammen mit oralen Kalziumkanalblockern, katecholaminspeicherentleerenden Wirkstoffen oder 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/Timolol Augentropfen (mit Konservierungsmittel) 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 dem Absetzen von Clonidin als Folge von Rebound-Effekten auftreten kann, verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tidimaz sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Dorzolamid

Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten bei exponierten Schwangeren vor.

Bei Kaninchen führte Dorzolamid unter maternal toxischen Dosen zu teratogenen Effekten (siehe Abschnitt 5.3).

Timolol

Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Timolol bei schwangeren Frauen vor. Timolol sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist. Hinweise zur Verringerung der systemischen Resorption siehe unter Abschnitt 4.2.

Epidemiologische Studien zeigten keine Missbildungen, aber ein Risiko für eine intrauterine Wachstumsverzögerung, wenn Betablocker oral gegeben 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 dieses Arzneimittel bis zur Geburt angewendet wurde, muss das Neugeborene in den ersten Lebenstagen sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid in die Muttermilch übertritt. Bei den Nachkommen säugender Ratten, die Dorzolamid erhielten, wurde eine Verringerung der Körpergewichtszunahme der Nachkommen 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 unter Abschnitt 4.2. Wenn eine Behandlung mit Tidimaz 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 die Fahrtüchtigkeit und/oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei einigen Patienten beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

In einer klinischen Studie entsprachen die unter Dorzolamid/Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen beobachteten Nebenwirkungen denen, die schon vorher unter Arzneimittel mit Konservierungsmittel mit Dorzolamidhydrochlorid und/oder Timololmaleat berichtet worden waren.

Im Rahmen von klinischen Studien wurden 1.035 Patienten mit Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat mit Konservierungsmittel behandelt. Ungefähr 2,4 % aller Patienten brachen die Behandlung mit Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (mit Konservierungsmittel) aufgrund lokaler okulärer Nebenwirkungen ab; ungefähr 1,2 % aller Patienten brachen die Behandlung aufgrund von lokalen Nebenwirkungen ab, die auf eine Allergie oder Überempfindlichkeit hindeuteten (wie z. B. Augenlidentzündung und Konjunktivitis).

Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (ohne Konservierungsmittel) zeigte ein mit Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (mit Konservierungsmittel) vergleichbares Sicherheitsprofil in einer doppelblinden Vergleichsstudie unter wiederholter Dosierung.

Wie andere lokal am Auge angewendete Arzneimittel wird Timolol systemisch aufgenommen. Dabei kann es zu ähnlichen Nebenwirkungen wie unter systemischer Therapie mit Betablockern kommen. Die Häufigkeit systemischer Nebenwirkungen nach topischer Anwendung am Auge ist geringer als die nach systemischer Anwendung.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (ohne Konservierungsmittel) oder einem seiner Bestandteile entweder in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet:

[Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$; $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)]

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Dar- reichungs- form	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
Erkrankungen des Immunsystems	Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (ohne Konservierungsmittel)				subjektive und objektive Symptome von systemischen allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Exanthem, Anaphylaxie	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				subjektive und objektive Symptome von allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, lokalisiertem und generalisiertem Exanthem, Anaphylaxie	
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*, Parästhesie*	
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung		Kopfschmerzen	Schwindel*, Synkope*	Parästhesien*, Verstärkung der objektiven und subjektiven Symptome einer Myasthenia gravis, Verminderung der Libido*, zerebrovaskulärer Insult*, zerebrale Ischämie	
Augenerkrankungen	Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (ohne Konservierungsmittel)	Brennen und Stechen	Konjunktivale Injektion, verschwommenes Sehen, Hornhauterosion, Jucken der Augen, Tränen			

	Dorzolamidhydrochlorid-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)*	Fremdkörpergefühl im Auge****
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung		subjektive und objektive Symptome von Reizerscheinungen an den Augen einschließlich Blepharitis*, Keratitis*, herabgesetzte Hornhautsensibilität und trockene Augen*	Sehstörungen einschließlich Refraktationsänderungen (in einigen Fällen aufgrund des Absetzens einer Miotikatherapie)*	Ptosis, Diplopie, Aderhautabhebung nach fistulierender Operation)* (siehe Abschnitt 4.4)	Jucken, Tränen, Rötung, Verschwommensehen, Hornhauterosion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				Tinnitus*	
Herzerkrankungen	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung			Bradykardie*	Schmerzen im Brustbereich*, Palpitationen*, Ödem*, Arrhythmie*, Herzinsuffizienz*, Herzstillstand*, Herzblock	AV-Block, Herzmuskelschwäche
	Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen, Lösung					Palpitationen****, Tachykardie****
Gefäßerkrankungen	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				Hypotonie*, Claudicatio, Raynaud-Syndrom*, kalte Hände und Füße*	
	Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen, Lösung					Hypertonie****

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (ohne Konservierungsmittel)		Sinusitis		Kurzatmigkeit, respiratorische Insuffizienz, Rhinitis, selten Bronchospasmus	
	Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen, Lösung				Epistaxis*	Dyspnoe****
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung			Dyspnoe*	Bronchospasmus (vorwiegend bei Patienten mit bereits bestehender bronchospastischer Erkrankung)*, respiratorische Insuffizienz, Husten*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (ohne Konservierungsmittel)	Geschmacksirritation				
	Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen, Lösung		Übelkeit*		Reizung im Rachenbereich, trockener Mund*	
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung			Übelkeit*, Dyspepsie*	Durchfall, trockener Mund*	Geschmacksirritation, Bauchschmerzen, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (ohne Konservierungsmittel)				Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)	
	Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen, Lösung				Exanthem*	
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				Alopezie*, psoriasiformes Exanthem oder Verschlechterung einer Psoriasis*	Hautausschlag

Skelettmuskulatur-, Binde- webs- und Knochenerkrankungen	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				Systemischer Lupus erythematodes	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (ohne Konservierungsmittel)			Urolithiasis		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				Peyronie-Krankheit*, Abnahme der Libido	sexuelle Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen, Lösung		Müdigkeit*			
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung			Schwäche/ Müdigkeit*		

* Diese Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung auch unter Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (mit Konservierungsmittel) beobachtet.

** Zusätzliche Nebenwirkungen wurden unter Betablocker-Augentropfen berichtet und können möglicherweise auch unter Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (ohne Konservierungsmittel) auftreten.

*** Bei Timolol beobachtete Nebenwirkung.

**** Bei Dorzolamid beobachtete Nebenwirkung.

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 keine Daten hinsichtlich einer Überdosierung beim Menschen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (mit Konservierungsmittel) oder Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (ohne Konservierungsmittel) vor.

Symptome

Berichte über versehentliche Überdosierung von Timololmaleat-Augentropfen zeigten, dass ähnliche systemische Wirkungen wie bei systemischen Betarezeptorenblockern auftraten, wie z. B. Schwindel, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Bradykardie, Bronchospasmus und Herzstillstand.

Die häufigsten objektiven und subjektiven Symptome, die bei Überdosierung von Dorzolamid zu erwarten sind, sind Elektrolytverschiebungen, Entwicklung einer Azidose und möglicherweise Wirkungen auf das ZNS.

Es liegen nur begrenzte Informationen hinsichtlich einer Überdosierung beim Menschen nach versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von Dorzolamidhydrochlorid vor. Nach oraler Einnahme wurde über Somnolenz berichtet; nach topischer Anwendung über Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, verändertes Träumen und Dysphagie.

Behandlung

Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Serum-Elektrolytspiegel (insbesondere Kalium) und der pH-Wert des Blutes sollten überwacht werden. Studien haben ergeben, dass Timolol nicht rasch dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel und Miotika, Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, Timolol, Kombinationen, ATC-Code: S01ED51

Wirkmechanismus

Tidimaz enthält zwei Wirkstoffe: Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat.

Jeder der beiden Wirkstoffe senkt den erhöhten Augeninnendruck über eine Verringerung der Kammerwasserproduktion, es liegen jedoch unterschiedliche Wirkungsmechanismen zugrunde.

Dorzolamidhydrochlorid ist ein potenter Inhibitor der humanen Carboanhydrase II. Die Hemmung der Carboanhydrase im Ziliarkörper des Auges verringert die Kammerwasserproduktion, vermutlich über eine Verlangsamung der Bildung von Bikarbonat-Ionen mit einer nachfolgenden Verringerung des Natrium- und Flüssigkeitstransports.

Timololmaleat ist ein nicht selektiver Betarezeptorenblocker. Der genaue Wirkungsmechanismus, über den Timololmaleat den Augeninnendruck senkt, ist derzeit noch nicht bekannt, obwohl eine Fluoreszein-Studie sowie tonographische Studien vermuten lassen, dass die Wirkung in erster Linie auf einer Verminderung der Kammerwasserproduktion beruht. In einigen Studien wurde jedoch eine leichte Verbesserung des Kammerwasserabflusses festgestellt.

Der kombinierte Effekt dieser beiden Wirkstoffe führt zu einer zusätzlichen Senkung des Augeninnendrucks (IOD) verglichen mit der Anwendung nur eines Bestandteils.

Nach topischer Applikation senkt Tidimaz den Augeninnendruck, unabhängig davon, ob ein Glaukom besteht oder nicht.

Der erhöhte Augeninnendruck ist ein Hauptrisikofaktor bei der Entstehung des Sehnervenschadens und des glaukomatösen Gesichtsfeldverlusts. Dieses Arzneimittel senkt den intraokulären Druck ohne die üblichen Nebenwirkungen von Miotika wie Nachtblindheit, Akkommodationsspasmus und Pupillenverengung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirksamkeit

Um die Augeninnendruck-senkende Wirkung von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (mit Konservierungsmittel) zweimal täglich (morgens und beim Zubettgehen angewendet) mit der Wirkung von einzeln und kombiniert angewendeten 0,5 %igem Timolol und 2,0 %igem Dorzolamid zu vergleichen, wurden klinische Studien mit einer Dauer bis zu 15 Monaten mit für eine Kombinationstherapie geeigneten Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension durchgeführt.

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 Augeninnendruck-senkende Wirkung von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (mit Konservierungsmittel) zweimal täglich stärker war als die drucksenkende Wirkung der jeweiligen Monotherapie mit 2,0 %igem Dorzolamid dreimal täglich oder 0,5 %igem Timolol zweimal täglich. Die Augeninnendruck-senkende Wirkung von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (mit Konservierungsmittel) zweimal täglich entsprach der einer Kombinationstherapie mit Dorzolamid zweimal täglich und Timolol zweimal täglich. Die Augeninnendruck-senkende Wirkung von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (mit Konservierungsmittel) zweimal täglich wurde bei Messungen zu unterschiedlichen Tageszeiten nachgewiesen und blieb auch bei Dauertherapie erhalten. In einer aktiv kontrollierten, parallelen, doppelblinden Studie mit 261 Patienten mit einem erhöhten Augeninnendruck von ≥ 22 mmHg in einem oder beiden Augen hatte Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (ohne Konservierungsmittel) einen Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (mit Konservierungsmittel) vergleichbaren Augeninnendruck-senkenden Effekt. Das Sicherheitsprofil von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (ohne Konservierungsmittel) ähnelte dem Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (mit Konservierungsmittel).

Kinder und Jugendliche

Eine 3-monatige kontrollierte Studie wurde mit dem primären Ziel, die Sicherheit von 2,0 %igen 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, Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (mit Konservierungsmittel) in einer offenen Studienphase. Die Wirksamkeit wurde bei diesen Patienten nicht nachgewiesen. Die zweimal tägliche Anwendung von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (mit Konservierungsmittel) wurde in dieser kleinen Patientengruppe, in der 19 Patienten die Behandlung abschlossen und 11 Patienten die Therapie aufgrund einer Operation, eines Wechsels der Medikation oder anderer Gründe abbrachen, im Allgemeinen gut vertragen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dorzolamidhydrochlorid

Im Gegensatz zur oralen Anwendung von Carboanhydrasehemmern ermöglicht die topische Anwendung von Dorzolamidhydrochlorid eine direkte Wirkung am Auge bei einer wesentlich niedrigeren Dosis und daher geringerer systemischer Belastung.

In klinischen Studien führte dies zu einer Augeninnendrucksenkung ohne Störungen des Säure-Basen-Haushaltes oder Elektrolytverschiebungen, die charakteristisch für oral angewendete Carboanhydrasehemmer sind.

Nach topischer Applikation gelangt Dorzolamid in den systemischen Blutkreislauf. Zur Erfassung einer möglichen systemischen Carboanhydrasehemmung nach topischer Anwendung wurden Wirkstoff- und Metabolitenkonzentrationen in den roten Blutkörperchen und im Plasma sowie die Carboanhydrasehemmung in den roten Blutkörperchen gemessen. Unter Dauertherapie reichert sich Dorzolamid in den roten Blutkörperchen als Folge der selektiven Bindung an die Carboanhydrase II (CA II) an, während im Plasma extrem niedrige Konzentrationen des freien Wirkstoffs verbleiben. Der Ausgangswirkstoff bildet einen einzigen N-Desethyl-Metaboliten, der die Carboanhydrase II (CA II) zwar weniger stark wirksam als der Ausgangswirkstoff, zusätzlich aber noch ein weniger aktives Isoenzym (CA I) hemmt. Der Metabolit reichert sich auch in den roten Blutkörperchen an, wo er in erster Linie an CA I bindet.

Dorzolamid weist eine mäßige Plasmaproteinbindung (ca. 33 %) auf und wird größtenteils unverändert im Urin ausgeschieden; der Metabolit wird ebenfalls im Urin ausgeschieden.

Nach Beendigung der Anwendung wird Dorzolamid nicht linear aus den roten Blutkörperchen ausgewaschen, was anfangs zu einem raschen Konzentrationsabfall des Wirkstoffs führt, gefolgt von einer langsameren Eliminationsphase mit einer Halbwertszeit von ca. vier Monaten.

Nach oraler Einnahme 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 weder freier Wirkstoff noch Metaboliten im Plasma nachweisbar; die Carboanhydrasehemmung in den roten Blutkörperchen war geringer, als sie für eine pharmakologische Wirkung auf Nierenfunktion oder Atmung für notwendig erachtet wird. Vergleichbare pharmakokinetische Ergebnisse wurden nach topischer Dauertherapie mit Dorzolamidhydrochlorid beobachtet. Einige ältere Patienten mit Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance 30 – 60 ml/min) wiesen jedoch höhere Metabolitenkonzentrationen in den roten Blutkörperchen auf.

Daraus ergaben sich jedoch keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Carboanhydrasehemmung und keine klinisch signifikanten systemischen Nebenwirkungen.

Timololmaleat

In einer Studie zur Bestimmung der Plasmaspiegel des Wirkstoffs bei sechs Probanden wurde die systemische Belastung mit Timolol nach zweimal täglicher topischer Gabe von 0,5 %igen Timololmaleat-Augentropfen bestimmt. Die mittlere maximale Plasmakonzentration betrug nach der Morgendosis 0,46 ng/ml und nach der Nachmittagsdosis 0,35 ng/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Dorzolamid

Bei Kaninchen wurden bei Anwendung maternal toxischer Dosen in Verbindung mit einer metabolischen Azidose Missbildungen der Wirbelkörper beobachtet.

Timolol

Tierstudien zeigten keine teratogenen Effekte.

Darüber hinaus wurden im Tierversuch unter topischer Anwendung von Dorzolamidhydrochlorid- oder Timololmaleat-Augentropfen bzw. unter gleichzeitiger Verabreichung von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat keine okulären Nebenwirkungen gesehen. *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien mit den einzelnen Komponenten ergaben kein mutagenes Potenzial. Deshalb sind unter therapeutischen Dosen von Tidimaz keine bedeutsamen Sicherheitsrisiken für die Anwendung beim Menschen zu erwarten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hyetellose

Mannitol

Natriumcitrat

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Flasche mit 5 ml

Nach dem ersten Öffnen: 60 Tage.

Flasche mit 10 ml

Nach dem ersten Öffnen: 90 Tage.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.4.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nach dem Öffnen nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Packung besteht aus einer weißen LDPE-Flasche (5 ml, 11 ml) mit einem Mehrfachdosis-HDPE-Tropfapplikator. Dieser verhindert eine Kontamination des Inhalts durch ein Silikonventilsystem, das den Lufrücklauf in die Flasche filtert. Des Weiteren einem manipulationssicheren HDPE-Schraubverschluss und einem Karton.

1 x 5 ml, 3 x 5 ml, 1 x 10 ml, 2 x 10 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TRB Chemedica AG
Otto-Lilienthal-Ring 26
85622 Feldkirchen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2205243.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

10.02.2022

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig