

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DorzoComp-Vision® sine 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

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 0,028 ml) enthält etwa 0,56 mg Dorzolamid und 0,14 mg Timolol. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Klare, farblose bis annähernd farblose, leicht viskose Lösung mit einem pH-Wert zwischen 5,4 und 5,9 und einer Osmolalität von 240–325 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

DorzoComp-Vision sine ist 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 × täglich einen Tropfen DorzoComp-Vision sine in den Bindehautsack des/der betroffenen Auges/Augen.

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

Dieses Arzneimittel ist eine sterile Lösung ohne Konservierungsmittel.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihre Hände vor Anwendung zu waschen und dass das Behältnis nicht mit den Augen oder 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 ist nicht erwiesen.

Die Sicherheit bei pädiatrischen Patienten unter 2 Jahren ist nicht erwiesen.

Zurzeit vorliegende Daten zur Sicherheit bei pädiatrischen Patienten zwischen 2 und 6 Jahren werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

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.

Die Patienten sollten über die korrekte Anwendung des Mehrdosenbehältnisses informiert werden. Für Hinweise zur Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

DorzoComp-Vision sine 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 oder beide der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiovaskuläre Reaktionen/Atemwegsreaktionen

Wie andere lokal am Auge angewendete Arzneimittel wird Timolol systemisch aufgenommen. Aufgrund des Beta-Rezeptorblocker-Bestandteils Timolol können dieselben kardiovaskulären, pulmonalen oder anderen Nebenwirkungen wie unter systemischer Therapie mit Betablockern auftreten. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen nach topischer Anwendung am Auge ist geringer als die nach systemischer Anwendung. Hinweise zur Verringerung der systemischen Resorption siehe unter Abschnitt 4.2.

Herzkrankungen:

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, bis hin zu Todesfällen infolge von Bronchospasmus berichtet.

Bei Patienten mit leichter/mäßiger chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) sollte DorzoComp-Vision sine mit Vorsicht und nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Leberfunktionsstörungen

Dieses Arzneimittel wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht und sollte daher bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Immunologie und Überempfindlichkeit

Wie andere lokal am Auge 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 diesem Arzneimittel wurden ähnliche lokale Nebenwirkungen am Auge beobachtet wie unter Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen. Bei Auftreten solcher Reaktionen sollte ein Abbruch der Therapie mit DorzoComp-Vision sine erwogen werden.

Patienten, bei denen anamnestisch eine Atopie oder eine schwere anaphylaktische Reaktion auf verschiedene Allergene bekannt ist, können bei Anwendung von Betablockern heftiger als normal auf die wiederholte Exposition gegenüber solchen Allergenen reagieren und sprechen möglicherweise nicht auf die übliche 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 Herz-

krankheit 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 DorzoComp-Vision sine einen typischen Carboanhydrasehemmer enthält, der systemisch resorbiert wird, kann für Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen während der Anwendung dieses Arzneimittels ein erhöhtes Risiko für eine Urolithiasis bestehen.

Sonstige

Die Therapie von Patienten mit akutem Winkelblockglaukom erfordert außer Augeninnendruck senkenden 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 Hornhautdekompensationen berichtet. Das Risiko zur Entwicklung eines Hornhautödems ist erhöht. Wenn DorzoComp-Vision sine 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.

Patienten mit einer Kontaktallergie gegen Silber in der Vorgeschichte sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden, da die angewendeten Tropfen Spuren von Silber aus dem Behältnis enthalten können.

Verwendung von Kontaktlinsen

Dieses Arzneimittel wurde bei Kontaktlinsenträgern nicht untersucht.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung des Arzneimittels DorzoComp-Vision sine kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von DorzoComp-Vision sine als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 5.1

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit DorzoComp-Vision sine durchgeführt.

In einer klinischen Studie wurde dieses Arzneimittel in Einzeldosisbehältnis 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 Beta-rezeptoren-blockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika, Guanethidin, Nikotika 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 Blutdruck-erhöhung, wie sie nach dem Absetzen von Clonidin als Folge von Rebound-Effekten auftreten kann, verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

DorzoComp-Vision sine sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Dorzolamid

Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten bei exponierten Schwangeren vor. Bei Kaninchen führte Dorzolamid unter maternotoxischen Dosen zu teratogenen Effekten (siehe Abschnitt 5.3).

Timolol

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

Epidemiologische Studien zeigten keine Missbildungen, aber ein Risiko für eine intrauterine Wachstumsverzögerung, wenn Betablocker 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 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 DorzoComp-Vision sine erforderlich ist, wird Stillen nicht empfohlen.

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

Studien zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht durchgeführt. Mögliche Nebenwirkungen, wie verschwommenes Sehen, können 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 Augentropfen

(ohne Konservierungsmittel) beobachteten Nebenwirkungen denen, die schon vorher unter Dorzolamid-Timolol Augentropfen (mit Konservierungsmittel), Dorzolamidhydrochlorid und/oder Timololmaleat berichtet worden waren.

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 brachen die Behandlung aufgrund von lokalen Nebenwirkungen ab, die auf eine Allergie oder Überempfindlichkeit hindeuteten (wie z. B. Augenlidentzündung und Konjunktivitis).

Dorzolamid-Timolol Augentropfen (ohne Konservierungsmittel) zeigte ein mit Dorzolamid-Timolol Augentropfen (mit Konservie-

rungsmittel) 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 Dorzolamid-Timolol Augentropfen (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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), Nicht be-

kannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)]

Siehe Tabelle

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.

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Darreichungs- form	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
Erkrankungen des Immun- systems	Dorzolamid-Timolol Augentropfen (ohne Konservie- rungsmittel)				Anzeichen und Symptome von systemischen aller- gischen Reak- tionen einschließ- lich Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Exanthem, Anaphylaxie	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Anzeichen und Symptome von allergischen Reak- tionen einschließ- lich Angioödem, Urtikaria, lokali- siertem 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	Dorzolamidhydro- chlorid Augen- tropfen, Lösung		Kopfschmerzen*		Schwindel*, Parästhesie*	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung		Kopfschmerzen*	Schwindel*, Synkope*	Parästhesien*, Verstärkung der Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, Verminderung der Libido*, zerebro- vaskulärer Insult*, zerebrale Ischämie	
Augen- erkrankungen	Dorzolamid-Timolol Augentropfen (ohne Konservie- rungsmittel)	Brennen und Stechen	Konjunktivale Injektion, verschwommenes Sehen, Hornhaut- erosion, Jucken der Augen, Tränen			

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Darreichungs- form	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
	Dorzolamidhydro- chlorid Augen- tropfen, Lösung		Lidenzündung*, Lidreizung*	Iridozyklitis*	Reizungen z. B. Rötung*, Schmerzen*, Krustenbildung an den Augenlidern*, transitorische Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurück- bildete), Hornhaut- ödem*, okuläre Hypotonie*, Aderhautabhebung (nach fistulierender Operation)*	Fremdkörpergefühl im Auge
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung		Anzeichen und Symptome von Reizerscheinungen an den Augen einschließlich Blepharitis*, Keratitis*, herabge- setzte Hornhaut- sensibilität und trockene Augen*	Sehstörungen einschließlich Refraktions- änderungen (in einigen Fällen aufgrund des Absetzens einer Miotikatherapie)*	Ptosis, Diplopie, Aderhautabhebung (nach fistulierender Operation)* (siehe Abschnitt 4.4)	Jucken, Tränen, Rötung, Verschwommen- 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*, Herz- insuffizienz*, Herz- stillstand*, Herz- block	AV-Block, Herzmuskel- schwäche
	Dorzolamidhydro- chlorid Augen- tropfen, Lösung					Palpitationen, Tachykardie
Gefäß- erkrankungen	Dorzolamidhydro- chlorid Augen- tropfen, Lösung					Hypertonie
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Hypotonie*, Clau- dicatio, Raynaud- Syndrom*, kalte Hände und Füße*	
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums	Dorzolamid-Timolol Augentropfen (ohne Konservie- rungsmittel)		Sinusitis		Kurzatmigkeit, respiratorische Insuffizienz, Rhinitis, selten Bronchospasmus	
	Dorzolamidhydro- chlorid Augen- tropfen, Lösung				Epistaxis*	Dyspnoe
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Dyspnoe*	Bronchospasmus (vorwiegend bei Patienten mit bereits beste- hender broncho- spastischer Erkrankung)*, respiratorische Insuffizienz, Husten*	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Darreichungs- form	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Dorzolamid-Timolol Augentropfen (ohne Konservie- rungsmittel)	Geschmacks- irritation				
	Dorzolamidhydro- chlorid Augen- tropfen, Lösung		Übelkeit*		Reizung im Rachenbereich, trockener Mund*	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Übelkeit*, Dyspepsie*	Diarrhö, trockener Mund*	Geschmacks- irritation, Bauch- schmerzen, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	Dorzolamid-Timolol Augentropfen (ohne Konservie- rungsmittel)				Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson- Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse	
	Dorzolamidhydro- chlorid Augen- tropfen, Lösung				Exanthem*	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Alopezie*, psoriasiformes Exanthem oder Verschlechterung einer Psoriasis*	Hautausschlag
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Systemischer Lupus erythema- todes	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dorzolamid-Timolol Augentropfen (ohne Konservie- rungsmittel)			Urolithiasis		
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Peyronie-Krank- heit*, Abnahme der Libido	Sexuelle Dysfunk- tion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verab- reichungsort	Dorzolamidhydro- chlorid Augen- tropfen, Lösung		Schwäche/ Müdigkeit*			
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Schwäche/ Müdigkeit*		

* Diese Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung auch unter Dorzolamid-Timolol Augentropfen (mit Konservierungsmittel) beobachtet.

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

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten hinsichtlich einer Überdosierung beim Menschen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von Dorzolamid-Timolol Augentropfen (mit Konservierungsmittel) oder Dorzolamid-Timolol Augentropfen (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, Broncho-

spasmus und Herzstillstand. Die häufigsten Anzeichen und Symptome, die bei Überdosierung von Dorzolamid zu erwarten sind, 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 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-Adrenozeptorantagonisten, Timolol, Kombinationen, ATC-Code: S01ED51

Wirkmechanismus

DorzoComp-Vision sine enthält zwei Wirkstoffe: Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat. Jeder der beiden Wirkstoffe senkt den erhöhten Augeninnendruck über eine Verringerung der Kammerwasserproduktion, es liegen jedoch unterschiedliche Wirkungsmechanismen zugrunde.

Dorzolamidhydrochlorid ist ein potenter Inhibitor der humanen Carboanhydrase II. Die Hemmung der Carboanhydrase im Ziliarkörper des Auges verringert die Kammerwasserproduktion, vermutlich über eine Verlangsamung der Bildung von Bikarbonationen mit einer nachfolgenden Verringerung des Natrium- und Flüssigkeitstransports. Timololmaleat ist ein nicht selektiver Beta-rezeptorenblocker. Der genaue Wirkungsmechanismus, 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. Der kombinierte Effekt dieser beiden Wirkstoffe führt zu einer zusätzlichen Senkung des Augeninnendrucks (IOD) verglichen mit der Anwendung nur eines Wirkstoffes.

Nach topischer Applikation senkt DorzoComp-Vision sine den Augeninnendruck, unabhängig davon, ob ein Glaukom besteht oder nicht. Der erhöhte Augeninnendruck ist ein Hauptrisikofaktor bei der Entstehung des Sehnervenschadens und des glaukomatösen Gesichtsfeldverlusts. Dieses Arzneimittel senkt den intraokulären Druck ohne die üblichen Nebenwirkungen von Miotika wie Nachtblindheit, Akkommodationsspasmus und Pupillenverengung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirksamkeit

Um die Augeninnendruck senkende Wirkung von Dorzolamid-Timolol Augentropfen (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 Dorzolamid-Timolol Augentropfen (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 Dorzolamid-Timolol Augentropfen (mit Konservierungsmittel) zweimal täglich entsprach der einer Kombinationstherapie mit Dorzolamid zweimal täglich und Timolol zweimal täglich. Die

Augeninnendruck senkende Wirkung von Dorzolamid-Timolol Augentropfen (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 Dorzolamid-Timolol Augentropfen (ohne Konservierungsmittel) einen Dorzolamid-Timolol Augentropfen (mit Konservierungsmittel) vergleichbaren Augeninnendruck senkenden Effekt. Das Sicherheitsprofil von Dorzolamid-Timolol Augentropfen (ohne Konservierungsmittel) ähnelte dem von Dorzolamid-Timolol Augentropfen (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, Dorzolamid-Timolol Augentropfen (mit Konservierungsmittel) in einer offenen Studienphase. Die Wirksamkeit wurde bei diesen Patienten nicht nachgewiesen. Die zweimal tägliche Anwendung von Dorzolamid-Timolol Augentropfen (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 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%igem 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 maternotoxischer Dosen in Verbindung mit einer metabolischen Azidose Missbildungen der Wirbelkörper beobachtet.

Timolol

Tierstudien zeigten keine teratogenen Effekte.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hytellose
Mannitol (Ph. Eur.)
Natriumcitrat (Ph. Eur.)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach Anbruch der Flasche: 2 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißes Mehrdosenbehältnis (HDPE) mit Tropfpumpe (PP, HDPE, LDPE), Schutzkappe (HDPE) und Applikationshilfe zur ergonomischen Unterstützung (PP).

Packungsgrößen:
1 × 5 ml Flasche
1 × 9 ml Flasche
2 × 9 ml Flasche

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

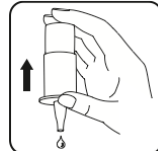
Hinweise zur Anwendung

Achten Sie darauf, dass die Tropferspitze der Flasche nicht mit dem Auge oder der Haut um das Auge in Berührung kommt. Es könnte sonst zu Verletzungen am Auge kommen. Die Augentropfen, Lösung könnte auch mit Bakterien kontaminiert werden und eine Augeninfektion auslösen, die zu schweren Schäden am Auge bis hin zu Sehverlust führen kann. Zur Vermeidung einer möglichen Verunreinigung der Flasche sollten Sie sich vor der Anwendung die Hände waschen und achten Sie darauf, dass die Spitze der Flasche nicht mit irgendeiner Oberfläche in Berührung kommt.

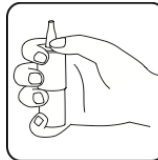
1. Bitte dokumentieren Sie vor der ersten Anwendung das Anbruchdatum in dem dafür vorgesehenen Feld auf dem Flaschenetikett. Vor jeder Anwendung die Schutzkappe abnehmen. Achten Sie darauf, dass die Spitze der Flasche mit nichts in Berührung kommt.



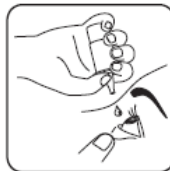
2. Bitte vor der ersten Anwendung der DorzoComp-Vision sine Flasche mehrere Druckbewegungen (bis zu 10 mal) zur Aktivierung des Pumpmechanismus ausführen, bis der erste Tropfen austritt. Danach werfen Sie zusätzlich die ersten beiden Tropfen. Halten Sie dabei gemäß der Abbildung die Flasche kopfüber. Dies gilt nur für die erste Anwendung und ist bei allen weiteren Anwendungen nicht notwendig. Bitte vermeiden Sie jeglichen Kontakt der Tropferspitze mit den Fingern und dem Auge.



3. Halten Sie die Flasche, wie im Bild dargestellt. Achten Sie darauf, dass der Daumen auf der breiten, abrutschsicheren, runden Fingerauflage ruht.



4. Legen Sie nun den Kopf etwas zurück (Nackenposition) und ziehen Sie das Unterlid mit der freien Hand leicht vom Auge ab. Topfen Sie einen Tropfen DorzoComp-Vision sine in den Bindehautsack des erkrankten Auges ein, indem Sie den Pumpmechanismus einmal betätigen. Achten Sie darauf, dass dabei die Flasche senkrecht gehalten wird.



5. Schließen Sie das Auge und drücken Sie mit dem Finger für etwa zwei Minuten auf den inneren Augenwinkel. Das hilft zu verhindern, dass der Tropfen über den Tränenkanal abfließt.
6. Wiederholen Sie die Anweisungen unter 3–5, um einen Tropfen in das andere Auge zu tropfen, wenn Ihr Arzt Sie dazu angewiesen hat. In manchen Fällen muss nur ein Auge behandelt werden. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wenn das für Sie zutrifft und welches Auge behandelt werden muss.

Nach der Anwendung ist das Mehrdosenbehältnis mit der Schutzkappe zu verschließen. Wischen Sie überschüssige Flüssigkeit von der Haut um das Auge ab. Nach dem ersten Öffnen der Flasche können Sie das Arzneimittel 2 Monate lang verwenden. Nach dieser Zeit muss die Flasche entsorgt werden, auch wenn noch Restlösung enthalten ist.

7. INHABER DER ZULASSUNG

OmniVision GmbH
Lindberghstraße 9
82178 Puchheim
Deutschland
Tel. +49 89 840 792 30
Fax +49 89 840 792 40
E-Mail: info@omnivision.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

7006520.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. August 2024

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

