

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dorzo-Vision® 20 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 20,0 mg Dorzolamid (entsprechend 22,3 mg Dorzolamidhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält ca. 2,3 Mikrogramm Benzalkoniumchlorid pro Tropfen, entsprechend 0,075 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung.

Klare bis leicht opaleszente, farblose, partikelfreie, isotonische, leicht viskose, wässrige Lösung mit einem pH-Wert von annähernd 5,65.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dorzo-Vision 20 mg/ml Augentropfen, Lösung

sind indiziert als:

- Zusatzbehandlung zu Betablockern,
- als Monotherapie für Patienten die auf Betablocker nicht ansprechen oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind,

zur Behandlung von erhöhtem Augeninnendruck bei

- okulärer Hypertension,
- Offenwinkelglaukom,
- Pseudoexfoliationsglaukom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Dosierung

Bei Anwendung als Monotherapie beträgt die Dosierung 3-mal täglich einen Tropfen Dorzo-Vision 20 mg/ml Augentropfen, Lösung in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.

Bei Anwendung als Kombinationstherapie mit einem ophthalmischen Betablocker beträgt die Dosierung 2-mal täglich einen Tropfen Dorzo-Vision 20 mg/ml Augentropfen, Lösung in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.

Wenn von einem anderen ophthalmischen Glaukommittel auf Dorzo-Vision 20 mg/ml Augentropfen, Lösung umgestellt wird, sollte das bisherige Medikament noch einen Tag lang in der adäquaten Dosierung verabreicht, dann abgesetzt und am nächsten Tag die Behandlung mit Dorzo-Vision 20 mg/ml Augentropfen, Lösung begonnen werden.

Werden mehrere Augentropfen angewandt, sollten die Präparate in einem Abstand von mindestens 10 Minuten appliziert werden.

Hinweise zum Tragen von Kontaktlinsen siehe Abschnitt 4.4.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Spitze des Tropfers nicht mit dem Auge und dem Gewebe um die Augen in Berührung kommen darf.

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 die Folge der Anwendung kontaminierter Augentropfen sein.

Methode für die Anwendung:

1. Um die Flasche zu öffnen, drehen Sie den Verschluss auf. Ziehen Sie die Verschlusskappe ab.
2. Beugen Sie den Kopf nach hinten und ziehen Sie das Unterlid leicht herab, damit sich zwischen Ihrem Augenlid und Ihrem Auge eine Tasche bildet.
3. Kippen Sie die Flasche und drücken Sie leicht auf das Augentropfenfläschchen, bis ein einzelner Tropfen ins Auge abgegeben wird, wie von Ihrem Arzt angewiesen. Berühren Sie mit der Tropferspitze nicht Ihr Auge oder Augenlid.

Um eine mögliche systemische Resorption zu verringern, wird wie bei jedem Augentropfenpräparat empfohlen, sofort nach der Einbringung jedes Tropfens zwei Minuten lang fest auf den Tränen-Nasengang im inneren Augenwinkel zu drücken.

4. Falls von Ihrem Arzt verordnet, wiederholen Sie die Schritte 2 und 3 am anderen Auge.

Nach der Anwendung setzen Sie die Verschlusskappe sofort wieder auf und schrauben Sie diese wieder fest auf die Flasche, bis die Verschlusskappe die Flasche berührt. Überdrehen Sie den Verschluss jedoch nicht.

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 Tropferspitze ist so konstruiert, dass sie einen genau abgemessenen Tropfen abgibt. Vergrößern Sie deshalb bitte nicht die Öffnung der Tropferspitze. Nachdem Sie die vorgesehene Menge Dorzo-Vision 20 mg/ml Augentropfen, Lösung entnommen haben, verbleibt eine Restmenge in der Flasche, die nicht ausgetropft werden kann.

Dies sollte Sie nicht beunruhigen, da bei Herstellung eine Extramenge Dorzo-Vision 20 mg/ml Augentropfen, Lösung eingefüllt wurde und Ihnen die volle, von Ihrem Arzt verschriebene Menge Dorzo-Vision 20 mg/ml Augentropfen, Lösung zur Verfügung steht. Versuchen Sie nicht die Restmenge Dorzo-Vision 20 mg/ml Augentropfen, Lösung aus der Flasche zu entnehmen.

Kinder und Jugendliche

Über die 3-mal tägliche Anwendung von Dorzolamid bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzte klinische Daten verfügbar (Informationen über Dosierung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 5.1).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Dorzolamid wurde bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) oder mit hyperchlorämischer Azidose nicht geprüft. Da Dorzolamid und seine Metaboliten überwiegend über die Niere ausgeschieden werden, ist Dorzolamid bei diesen Patienten kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dorzolamid wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht geprüft und sollte daher bei solchen Patienten mit Vorsicht angewandt werden.

Die Therapie von Patienten mit akutem Winkelblockglaukom erfordert zu den ophthalmischen Augeninnendruck senkenden Medikamenten zusätzliche therapeutische Maßnahmen. Dorzolamid wurde bei Patienten mit akutem Winkelblockglaukom nicht geprüft.

Dorzolamid enthält eine Sulfonamid-Gruppe, die auch bei Sulfonamiden vorkommt und wird, obwohl topisch appliziert, systemisch resorbiert. Daher können bei topischer Anwendung dieselben Nebenwirkungen wie bei Sulfonamiden auftreten, einschließlich schwerwiegender Reaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse. Wenn Anzeichen schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, ist das Arzneimittel abzusetzen.

Die Therapie mit oralen Carboanhydrasehemmern wurde mit einer Urolithiasis als Folge von Störungen des Säure-Base-Haushaltes, insbesondere bei Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen, in Zusammenhang gebracht. Obwohl keine Störungen des Säure-Base-Haushaltes unter Dorzolamid beobachtet wurden, wurde selten über Urolithiasis berichtet. Da Dorzolamid ein topischer Carboanhydrasehemmer ist, der systemisch resorbiert wird, kann bei Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen ein erhöhtes Risiko für eine Urolithiasis während der Anwendung von Dorzolamid bestehen.

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

Eine additive Wirkung der bekannten systemischen Wirkungen der Carboanhydrasehemmung ist bei Patienten, die einen oral applizierten Carboanhydrasehemmer und Dorzolamid erhalten, möglich.

Die gleichzeitige Gabe von Dorzolamid und oralen Carboanhydrasehemmern wird nicht empfohlen.

Bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Hornhautdefekten und/oder intraokularer Operation in der Anamnese wurde über Hornhautödeme und irreversible

Hornhautdekomensationen während der Anwendung von Augentropfen, die Dorzolamid enthalten, berichtet.

Topisches Dorzolamid sollte bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Nach fistulierenden Operationen wurde bei Anwendung von Arzneimitteln, die die Kammerwasserproduktion hemmen, über Aderhautabhebung in Verbindung mit okulärer Hypotonie berichtet.

Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen. Benzalkoniumchlorid kann Reizungen am Auge hervorrufen, insbesondere bei trockenen Augen oder Erkrankungen der Hornhaut.

Benzalkoniumchlorid sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden.

Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

Kinder und Jugendliche:

Dorzolamid wurde bei Frühgeborenen, die vor der 36. Schwangerschaftswoche geboren wurden und bei Neugeborenen unter einer Woche Lebensalter nicht geprüft. Patienten mit ausgeprägter Unreife der Nierentubuli sollten aufgrund des möglichen Risikos einer metabolischen Azidose Dorzolamid nur nach gründlicher Abwägung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses erhalten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gezielte Studien hinsichtlich Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten wurden mit Dorzolamid nicht durchgeführt.

In klinischen Studien wurde Dorzolamid gleichzeitig mit den folgenden Medikamenten ohne Hinweis auf das Auftreten von Wechselwirkungen angewandt: Timolol-Augentropfen, Betaxolol-Augentropfen und systemischen Medikamenten einschließlich ACE-Hemmern, Kalziumkanal-blockern, Diuretika, nicht-steroidalen Antiphlogistika einschließlich Acetylsalicylsäure, sowie Hormonen (z. B. Östrogen, Insulin, Thyroxin).

Das Zusammenwirken von Dorzolamid und Miotika sowie adrenergen Agonisten während der Glaukomtherapie wurde nicht abschließend ausgewertet.

Dorzolamid ist ein Carboanhydrasehemmer und obwohl er topisch verabreicht wird, wird er systemisch resorbiert. In klinischen Studien wurden keine Störungen des Säure-Base-Haushaltes mit Dorzolamid beobachtet.

Diese Reaktionen wurden nach der Anwendung von oralen Carboanhydrasehemmern beobachtet und resultierten in einigen Fällen in einer Interaktion mit anderen Arzneimitteln (zum Beispiel toxische Reaktionen bei Patienten, die sich einer Therapie mit hohen Dosen an Salicylaten unterzogen). Daher sollte die Möglichkeit solcher Interaktionen für Patienten, die Dorzolamid erhalten, in Betracht gezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dorzolamid sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dorzolamid bei Schwangeren vor. Bei Kaninchen führte Dorzolamid unter maternotoxischen Dosen zu teratogenen Effekten (siehe Abschnitt 5.3.).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Dorzolamid / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen / toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Dorzolamid / Metabolite in die Milch übergehen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Dorzolamid verzichtet werden soll / die Behandlung mit Dorzolamid zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Fertilität

Tierdaten deuten nicht auf eine Wirkung der Behandlung mit Dorzolamid auf die männliche und weibliche Fertilität hin. Menschliche Daten fehlen.

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

Studien zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und zum Bedienen von Maschinen wurden nicht durchgeführt. Mögliche Nebenwirkungen, wie Schwindel und Sehstörungen, können die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (siehe auch Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Augentropfen, die Dorzolamid enthalten, wurden an mehr als 1.400 Personen in kontrollierten und nicht kontrollierten klinischen Studien untersucht. In Langzeitstudien wurden 1.108 Patienten mit Augentropfen, die Dorzolamid enthalten, als Monotherapie oder als Zusatztherapie zu einem ophthalmischen Betablocker behandelt. Dabei waren medikamentenbedingte Nebenwirkungen am Auge, insbesondere Konjunktivitis und Reaktionen am Augenlid, die häufigste Ursache eines Therapieabbruchs (bei ca. 3 % der Patienten).

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

	<i>Sehr häufig: (> 1/10),</i>	<i>Häufig: (> 1/100, < 1/10)</i>	<i>Gelegentlich: (>1/1.000, <1/100),</i>	<i>Selten: (>1/10.000,<1/ 1.000]</i>	<i>Nicht bekannt</i>
Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen:		Kopfschmerzen		Schwindel, Parästhesien	
Augenerkrankungen:	Brennen und Stechen	Keratitis superficialis punctata, Tränen, Konjunktivitis, Lidentzündung,	Iridozyklitis	Reizungen einschließlich Rötung, Schmerzen, Krustenbildung	Fremdkörpergefühl im Auge

		Jucken der Augen, Lidreizung, Verschwommensehen		g an den Augenlidern, vorübergehen de Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildet), Hornhautöde m, okuläre Hypotonie, Aderhautabhe bung nach fistulierenden Augenoperatio nen	
Herzerkrankun gen:					Palpitation en, Tachykard ie
Gefäßerkrankun gen					Hypertoni e
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:				Epistaxis	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinalt rakts:		Übelkeit, bitterer Geschmack		Reizung im Rachenbe reich, trockener Mund	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellge webes:				Kontaktdermat itis, Stevens- Johnson- Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse	
Erkrankungen der Nieren:				Urolithiasis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort:		Schwäche / Müdigkeit			
Erkrankungen des				Überempfindli chkeit:	

Immunsystems:				Anzeichen und Symptome von lokalen Reaktionen (Reaktionen am Augenlid) und systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria und Pruritus, Exantheme, Kurzatmigkeit, selten Bronchospasmen	
---------------	--	--	--	---	--

Kinder und Jugendliche:
siehe Abschnitt 5.1

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Informationen hinsichtlich der Überdosierung beim Menschen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von Dorzolamid-Hydrochlorid vor. Folgendes wurde bei oraler Einnahme berichtet: Somnolenz; bei topischer Applikation: Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, verändertes Träumen und Dysphagie.

Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Es können Elektrolytverschiebungen, Entwicklung einer Azidose und möglicherweise Auswirkungen auf das ZNS auftreten. Die Serum-Elektrolytspiegel (insbesondere Kalium) und der pH-Wert des Blutes sollten überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Carboanhydrasehemmer
ATC Code: S01 EC 03

Wirkmechanismus

Die Carboanhydrase (CA) ist ein Enzym, das in vielen Körpergeweben einschließlich dem Auge vorkommt. Beim Menschen existiert eine Anzahl von Isoenzymen der Carboanhydrase. Das aktivste Isoenzym ist die Carboanhydrase II (CA-II), die in erster Linie in den roten Blutkörperchen, aber auch in anderen Geweben vorhanden ist. Die Hemmung der Carboanhydrase im Ziliarkörper des Auges verringert die Kammerwasserproduktion. Die Folge ist eine Verringerung des Augeninnendrucks.

Dorzo-Vision 20 mg/ml Augentropfen, Lösung enthalten Dorzolamid-Hydrochlorid, einen potenten Inhibitor der humanen Carboanhydrase II. Nach topischer Applikation am Auge senkt Dorzolamid den erhöhten Augeninnendruck, unabhängig davon, ob ein Glaukom besteht oder nicht. Der erhöhte Augeninnendruck ist ein Hauptrisikofaktor bei der Entstehung von Sehnervenschäden und Gesichtsfeldverlust. Dorzolamid erzeugt keine Pupillenverengung und senkt den intraokularen Druck ohne Nebenwirkungen wie Nachtblindheit und Akkommodationsspasmus. Dorzolamid hat eine sehr geringe bzw. keine Wirkung auf die Herzfrequenz oder den Blutdruck.

Topisch verabreichte Betablocker senken ebenfalls den Augeninnendruck durch Verringerung der Kammerwasserproduktion, jedoch über einen anderen Wirkmechanismus. Studien haben gezeigt, dass durch die Gabe von Dorzolamid zu einem topischen Betablocker eine zusätzliche Senkung des Augeninnendrucks erreicht wird. Dieser Befund stimmt mit der berichteten additiven Wirkung von Betablockern und oralen Carboanhydrase-Hemmern überein.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirkungen

Erwachsene Patienten

In umfangreichen klinischen Studien mit bis zu einjähriger Dauer zeigte sich bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension die Wirksamkeit von Dorzolamid als Monotherapie bei dreimal täglicher Gabe (Augeninnendruck-Ausgangswert 23 mmHg) oder als Zusatztherapie zu topischen Betablockern bei zweimal täglicher Gabe (Augeninnendruck-Ausgangswert 22 mmHg).

Die Augeninnendruck senkende Wirkung von Dorzolamid als Monotherapie und als Zusatztherapie hielt während des ganzen Tages an und wurde auch in der Langzeitanwendung aufrechterhalten. Die Wirksamkeit bei langfristiger Monotherapie war ähnlich mit der von Betaxolol und etwas geringer als bei Timolol. Bei Anwendung als Zusatztherapie zu ophthalmischen Betablockern war die zusätzliche Senkung des Augeninnendrucks durch Dorzolamid vergleichbar mit den viermal täglichen Gaben von Pilocarpin 2 % Augentropfen.

Kinder und Jugendliche

Eine 3-monatige, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie wurde bei 184 (122 unter Dorzolamid) pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Woche bis < 6 Jahren mit Glaukom oder erhöhtem Augeninnendruck (Ausgangswert Augeninnendruck > 22 mm Hg) durchgeführt, um die Verträglichkeit einer 3-mal täglichen topischen Verabreichung von Augentropfen, die Dorzolamid enthielten, zu beurteilen. Bei ungefähr der Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsgruppen wurde ein kongenitales Glaukom diagnostiziert; andere häufige Ätiologien waren Sturge-Weber-Syndrom, iridocorneale mesenchymale Dysgenese, sowie Aphakie. Die Verteilung nach Alter und Behandlungen in der Monotherapie-Phase war wie folgt:

	Dorzolamid 2%	Timolol
Alterskohorte < 2 Jahre	N = 56 Altersbereich:	Timolol GS 0,25% N = 27 Altersbereich:

	1 bis 23 Monate	0,25 bis 22 Monate
Alterskohorte > 2 - < 6 Jahre	N=66 Altersbereich: 2 bis 6 Jahre	Timolol 0,50% N=35 Altersbereich: 2 bis 6 Jahre

In beiden Alterskohorten zusammen wurden rund 70 Patienten mindestens 61 Tage und rund 50 Patienten 81 – 100 Tage behandelt.

Wenn der Augeninnendruck in Monotherapie mit Dorzolamid oder Timolol in gelbildenden Augentropfen unzureichend kontrolliert war, wurde die Untersuchung als offene Studie wie folgt weitergeführt: 30 Patienten < 2 Jahren wechselten zu einer Kombinationstherapie mit gelbildenden Timolol-Augentropfen 0,25 % einmal/Tag und Dorzolamid 2 % dreimal/Tag; 30 Patienten > 2 Jahren wechselten zu einer Fixkombination 2 % Dorzolamid/ 0,5 % Timolol zweimal/Tag.

Insgesamt ergaben sich in dieser Studie keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken bei pädiatrischen Patienten:

Wirksamkeitsstudien bei pädiatrischen Patienten deuten darauf hin, dass die mittlere Abnahme des Augeninnendrucks in der Dorzolamidgruppe der mittleren Abnahme des Augeninnendrucks der Timololgruppe entsprach, selbst wenn zahlenmäßig ein kleiner Vorteil bei Timolol zu beobachten war.

Wirksamkeitsstudien über einen längeren Zeitraum (>12 Wochen) sind nicht verfügbar.

In klinischen Studien wurden bei etwa 26 % (20% der Patienten unter Dorzolamid-Monotherapie) arzneimittelbedingte Nebenwirkungen beobachtet. Die meisten davon waren lokale, nicht schwerwiegende Wirkungen auf die Augen wie Augenbrennen und -stechen, Hyperämie und Augenschmerzen. Bei einem kleinen Prozentsatz <4 % wurden Hornhautödeme oder Trübungen beobachtet. Lokale Reaktionen traten bei der Vergleichssubstanz mit ähnlicher Häufigkeit auf.

In den Daten nach Markteinführung wurde über metabolische Azidose insbesondere bei sehr jungen Patienten mit Unreife/Beeinträchtigung der Nieren berichtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Gegensatz zur oralen Gabe von Carboanhydrasehemmern ermöglicht die topische Anwendung von Dorzolamid-Hydrochlorid eine direkte Wirkung am Auge bei einer wesentlich niedrigeren Dosis und daher geringerer systemischer Belastung. In klinischen Studien führte dies zu einer Augeninnendrucksenkung ohne Störungen des Säure-Base-Haushaltes oder Elektrolytverschiebungen, die charakteristisch für oral verabreichte Carboanhydrasehemmer sind.

Nach topischer Applikation gelangt Dorzolamid in den systemischen Blutkreislauf. Zur Erfassung einer möglichen systemischen Carboanhydrase-Hemmung nach topischer Gabe wurden Wirksubstanz- und Metabolitenkonzentrationen in den roten Blutkörperchen und im Plasma sowie die Carboanhydrase-Hemmung in den roten Blutkörperchen gemessen. Unter Dauertherapie reichert sich Dorzolamid in den roten Blutkörperchen als Folge der selektiven Bindung an die Carboanhydrase II (CA-II) an, während im Plasma extrem niedrige Konzentrationen der freien Wirksubstanz verbleiben. Die Muttersubstanz bildet einen einzigen N-Desethyl-Metaboliten. Dieser hemmt die Carboanhydrase II (CA-II) zwar weniger stark als die Muttersubstanz, inhibiert aber zusätzlich noch ein weniger aktives Isoenzym

(CA-I). Der Metabolit reichert sich auch in den roten Blutkörperchen an, wo er in erster Linie an CA-I bindet. Dorzolamid weist eine mäßige Plasma-Proteinbindung (ca. 33 %) auf. Dorzolamid wird größtenteils unverändert im Urin ausgeschieden; der Metabolit wird ebenfalls im Urin ausgeschieden. Nach Beendigung der Verabreichung wird Dorzolamid nicht linear aus den roten Blutkörperchen ausgewaschen, was anfangs zu einem raschen Konzentrationsabfall der Wirksubstanz führt, gefolgt von einer langsameren Eliminationsphase mit einer Halbwertszeit von ca. vier Monaten.

Wenn Dorzolamid oral verabreicht wird, um die maximale systemische Belastung nach Langzeitanwendung der topischen Form am Auge zu simulieren, wurde innerhalb von 13 Wochen ein Gleichgewicht (Steady State) erreicht.

Im Gleichgewicht waren praktisch weder freie Wirksubstanz noch Metabolit im Plasma nachweisbar; die Carboanhydrase-Hemmung in den roten Blutkörperchen lag unter dem Wert, der für eine pharmakologische Wirkung auf Nierenfunktion oder Atmung für notwendig erachtet wird. Vergleichbare pharmakokinetische Ergebnisse wurden nach topischer Dauertherapie mit Dorzolamid-Hydrochlorid beobachtet.

Jedoch wiesen einige ältere Patienten mit Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance 30 – 60 ml/min) höhere Metaboliten-Konzentrationen in den roten Blutkörperchen auf, aber daraus ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Carboanhydrase-Hemmung und keine klinisch signifikanten systemischen Nebenwirkungen konnten diesen Ergebnissen zugeschrieben werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wichtigsten Befunde in Tierstudien, die nach oral verabreichtem Dorzolamid-Hydrochlorid beobachtet wurden, beruhten auf der pharmakologischen Wirkung der systemischen Carboanhydrase-Hemmung. Einige dieser Befunde waren Spezies spezifisch und/oder waren die Folge von einer metabolischen Azidose. Bei Kaninchen wurden bei Gabe maternotoxischer Dosen in Verbindung mit einer metabolischen Azidose Missbildungen der Wirbelkörper beobachtet. Bei säugenden Ratten, die Dorzolamid erhielten, wurde bei den Nachkommen eine Verringerung der Körpergewichtszunahme beobachtet. Bei männlichen und weiblichen Ratten, denen Dorzolamid vor und während der Paarung verabreicht wurde, wurden keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

In klinischen Studien entwickelten Patienten keine Anzeichen einer metabolischen Azidose oder von Serum-Elektrolytverschiebungen, die auf eine systemische Carboanhydrase-Hemmung hinweisen. Daher ist nicht zu erwarten, dass die in Tierstudien erfassten Wirkungen bei Patienten unter therapeutischen Dosen von Dorzolamid beobachtet werden könnten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hyetellose
Mannitol
Natriumcitrat
Natriumhydroxid und/oder Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung)
Benzalkoniumchlorid
Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem ersten Öffnen: 2 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen: innerhalb von 30 Tagen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor dem ersten Öffnen: Nicht über 30 °C lagern. Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem ersten Öffnen: Nicht über 25 °C lagern. Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tropfflasche aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) mit einer LDPE-Tropfspitze und Polypropylen-Verschlusskappe.

5 ml-Flasche in Packungen mit 1 x 5 ml (N1), 3 x 5 ml (N2), 6 x 5 ml (N3) oder als Bündelpackung von 2 x (3 x 5 ml).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen. Siehe Abschnitt 4.2 mit Anwendungshinweisen für die Patienten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

OmniVision GmbH
Lindberghstrasse 9
82178 Puchheim
Deutschland
+49 (0) 89 / 840792-30
+49 (0) 89 / 840792-40
info@omnivision-pharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

74991.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 4. Jan. 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12.Okt. 2015

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig