

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Augentropfen enthalten 20 mg Dorzolamid (als Dorzolamidhydrochlorid) und 5 mg Timolol (als Timololmaleat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 3 µg Benzalkoniumchlorid pro Tropfen (=1 Dosis), entsprechend 0,075 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Klare, leicht visköse, farblose wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

DorzoComp-Vision ist indiziert zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder Pseudoexfoliationsglaukom, wenn die Monotherapie mit einem topischen Betablocker nicht ausreicht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung beträgt 2-mal täglich 1 Tropfen DorzoComp-Vision in (den Bindehautsack) jedes erkrankten Auges.

Wird ein weiteres topisches Arzneimittel am Auge angewendet, sollten DorzoComp-Vision und das andere Arzneimittel in einem Abstand von mindestens 10 Minuten appliziert werden.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, vor der Anwendung die Hände zu waschen und darauf zu achten, dass die Tropferspitze des Behältnisses nicht mit dem Auge oder der Umgebung des Auges in Berührung kommt.

Um eine korrekte Dosierung sicherzustellen, darf die Öffnung der Tropferspitze nicht vergrößert werden.

Die Patienten sind auch darauf hinzuweisen, dass Augentropfen bei nicht ordnungsgemäßer Handhabung durch überall vorkommende 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 Lösungen sein.

Die Patienten sollten über die korrekte Handhabung von DorzoComp-Vision Augentropfen informiert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von DorzoComp-Vision bei pädiatrischen Patienten wurde noch nicht nachgewiesen.

Die Sicherheit bei Kindern unter 2 Jahren ist noch nicht nachgewiesen (Informationen zur Sicherheit bei Kindern ab 2 Jahren bis unter 6 Jahren, siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

1. Der Sicherheitsstreifen am Flaschenhals muss vor der ersten Anwendung unversehrt sein. Ein Spalt zwischen Flasche und Schraubkappe ist bei ungeöffneter Tropfflasche normal.
2. Waschen Sie sich zuerst die Hände, ziehen Sie dann den Sicherheitsstreifen ab.
3. Die Schraubkappe wird abgeschraubt.
4. Der Kopf des Patienten wird nach hinten gebeugt und das Unterlid leicht herabgezogen, sodass sich zwischen dem Augenlid und dem Auge eine Tasche bildet.
5. Die Flasche wird umgedreht und zusammengedrückt, bis ein einzelner Tropfen in das Auge gelangt. **DAS AUGES ODER AUGENLID DÜRFEN NICHT MIT DER TROPFERSPITZE IN BERÜHRUNG KOMMEN.** Sofern notwendig, sind die Schritte 4 und 5 am anderen Auge zu wiederholen.
6. Die Flasche ist direkt nach der Anwendung wieder mit der Schraubkappe zu verschließen.

Durch nasolakrimale Okklusion oder Schließen der Augenlider für etwa 2 Minuten wird die systemische Resorption reduziert. Dadurch kann es zu einer Verringerung von systemischen Nebenwirkungen und zu einer Verstärkung der lokalen Wirkung kommen.

4.3 Gegenanzeigen

DorzoComp-Vision ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- reaktiver Atemwegserkrankung, einschließlich Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese sowie schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, Sinuatrialer Block, AV-Block (Atrioventrikulärer Block) II. oder III. Grades ohne Schrittmacherkontrolle. Symptomatischer Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock
- schwerer Nierenfunktionsstörung (CRCL < 30 ml/min) oder hyperchlorämischer Azidose.
- Überempfindlichkeit gegen einen oder beide Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Die oben genannten Angaben beziehen sich auf die Wirksubstanzen und sind nicht nur auf die Kombination beschränkt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiovaskuläre Reaktionen/ Atemwegsreaktionen

Wie andere topisch angewendete Ophthalmika wird Timolol systemisch resorbiert. Aufgrund der beta-adrenergen Komponente Timolol können die gleichen Arten von kardiovaskulären, pulmonalen und anderen unerwünschten Wirkungen beobachtet werden wie unter systemischen Wirkstoffen mit betablockierender Wirkung. Die Inzidenz von systemischen UAW ist nach topischer Anwendung niedriger als nach systemischer Anwendung. Zu einer Reduktion der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Herzerkrankungen

Die Anwendung von Betablockern muss bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung (z. B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) und Hypotonie kritisch beurteilt werden und es sollte eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen müssen auf Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen und Nebenwirkungen beobachtet werden.

Aufgrund ihrer negativen Auswirkungen auf die Überleitungszeit dürfen Betablocker bei Patienten mit Herzblock ersten Grades nur mit Vorsicht angewendet werden.

Gefäßerkrankungen

Bei der Behandlung von Patienten mit schwerer peripherer Kreislaufstörung/-erkrankung (z. B. schwere Formen von Raynaud-Syndrom) ist Vorsicht geboten.

Atemwegserkrankungen

Nach Anwendung einiger Betablocker für die Anwendung am Auge wurde über respiratorische Reaktionen berichtet, bis hin zu Todesfällen bei Asthmatikern aufgrund von Bronchospasmus.

Bei Anwendung von DorzoComp-Vision bei Patienten mit leichter/mittelschwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist Vorsicht geboten. DorzoComp-Vision darf nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Leberfunktionsstörung

Die fixe Kombination von Dorzolamid und Timolol wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht geprüft und sollte daher bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Immunologie und Überempfindlichkeit

Wie andere topisch applizierte Ophthalmika kann dieses Arzneimittel systemisch aufgenommen werden.

Dorzolamid besitzt eine Sulfonamidogruppe, die auch bei Sulfonamiden vorkommt. Daher können bei topischer Anwendung dieselben Nebenwirkungen wie unter systemischer Therapie mit Sulfonamiden auftreten, auch schwerwiegende Reaktionen wie Stevens-Johnson Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse.

Wenn Anzeichen schwerwiegender Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, ist dieses Präparat abzusetzen.

Unter Therapie mit der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol wurden ähnliche lokale Nebenwirkungen am Auge beobachtet wie unter Dorzolamidhydrochlorid- Augentropfen. Bei Auftreten solcher Reaktionen sollte ein Abbruch der Therapie mit DorzoComp-Vision erwogen werden.

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

Begleittherapie

Die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Betablockade können bei Verabreichung von Timolol an Patienten, die bereits systemische Betablocker erhalten, potenziert werden. Die Reaktion dieser Patienten ist sorgfältig zu überwachen. Die Anwendung von zwei topischen Wirkstoffen mit betablockierender Wirkung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Absetzen der Therapie

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

Zusätzliche Wirkungen einer Betablockade

Hypoglykämie/Diabetes

Betablocker müssen bei Patienten mit einem Risiko für spontane Hypoglykämien und solchen mit instabilem Diabetes mellitus mit Vorsicht angewendet werden, da Betablocker Zeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie verschleiern können.

Betablocker können darüber hinaus 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

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

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

Zusätzliche Wirkungen einer Carboanhydrasehemmung

Die Therapie mit oralen Carboanhydrasehemmern wurde mit einer Urolithiasis als Folge von Störungen des Säure-Basen-Haushaltes, insbesondere bei Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen, in Zusammenhang gebracht. Obwohl keine Störungen des Säure-Basen-Haushaltes unter der Therapie mit der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol beobachtet wurden, wurde selten über Urolithiasis berichtet. Da DorzoComp-Vision einen topischen Carboanhydrasehemmer enthält, der systemisch resorbiert wird, kann bei Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen ein erhöhtes Risiko für eine Urolithiasis während der Anwendung von DorzoComp-Vision bestehen.

Sonstiges

Die Therapie von Patienten mit akutem Winkelblockglaukom erfordert außer augeninnendrucksenkenden Medikamenten zusätzliche therapeutische Maßnahmen. Dorzolamid/Timolol-Augentropfen wurden bei Patienten mit akutem Winkelblockglaukom nicht geprüft.

Während der Anwendung von Dorzolamid wurde über Hornhautödem und irreversible Hornhautdekomensation bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Hornhautdefekten und/oder intraokularer Operation in der Anamnese berichtet. Patienten mit einer dünnen Endothelschicht haben ein erhöhtes Risiko, ein Hornhautödem zu entwickeln. Wenn DorzoComp-Vision solchen Patienten verordnet wird, sind Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

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

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

wurden in klinischen Studien, in denen 164 Patienten mindestens 3 Jahre lang überwacht wurden, nach der Ersteinstellung keine wesentlichen Veränderungen des mittleren Augeninnendrucks beobachtet.

Verwendung von Kontaktlinsen

DorzoComp-Vision enthält das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid, das Irritationen am Auge hervorrufen kann. Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen ist zu vermeiden. Benzalkoniumchlorid kann zur Verfärbung weicher Kontaktlinsen führen. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.

Es wurde berichtet, dass Benzalkoniumchlorid Augenreizungen wie Symptome des trockenen Auges verursacht und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Das Arzneimittel sollte daher bei Patienten mit trockenem Auge und bei Patienten, bei denen die Hornhaut beeinträchtigt ist, mit Vorsicht angewendet werden. Patienten sollten bei längerem Gebrauch überwacht werden

Die Anwendung von Dorzolamid/Timolol kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Dorzolamid/Timolol 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 gezielten Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Dorzolamid/ Timolol Augentropfen durchgeführt.

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

Es kann zu einer Wirkungsverstärkung kommen, die zu Hypotonie und/oder deutlicher Bradykardie führt, wenn Betablocker-Augentropfen zusammen mit oralen Calciumkanalblockern, Katecholaminspeicherentleerenden Arzneimitteln, Betarezeptorenblockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika, Guanethidin, Narkotika und Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern verabreicht werden.

Eine verstärkte systemische Betablockade (z.B. verminderte Herzfrequenz, Depression) wurde während der gleichzeitigen Behandlung mit CYP2D6-Hemmstoffen (z.B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

Obwohl DorzoComp-Vision allein nur geringe oder keine Wirkung auf die Pupillenweite hat, wurde gelegentlich über eine Mydriasis bei gleichzeitiger Anwendung von Betablockern für die Anwendung am Auge und Adrenalin (Ephineprin) berichtet.

Betablocker können die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika verstärken.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

DorzoComp-Vision darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Dorzolamid

Ausreichende klinische Daten bei exponierten Schwangeren sind nicht verfügbar. Bei Kaninchen führte Dorzolamid unter maternotoxischen Dosen zu teratogenen Effekten (siehe Abschnitt 5.3).

Timolol

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Timolol bei Schwangeren vor. Timolol darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Zur Reduktion der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Epidemiologische Studien zeigten nach oraler Verabreichung von Betablockern keine malformative Wirkung, aber ein Risiko für eine intrauterine Wachstumsverzögerung. Darüber hinaus wurden beim Neugeborenen Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atemnot und Hypoglykämie) beobachtet, wenn Betablocker bis zur Entbindung verabreicht wurden. Wenn DorzoComp-Vision 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 säugenden Ratten, die Dorzolamid erhielten, wurde bei der Nachkommenschaft eine Verringerung der Körpergewichtszunahme beobachtet.

Betablocker werden in die Muttermilch ausgeschieden. Allerdings ist es unter Anwendung therapeutischer Dosen von Timolol in Augentropfen unwahrscheinlich, dass eine ausreichende Menge in der Muttermilch auftritt, um beim Säugling klinische Symptome einer Betablockade auszulösen. Zur Reduktion der systemischen Reduktion siehe Abschnitt 4.2.

Wenn eine Behandlung mit DorzoComp-Vision erforderlich ist, wird Stillen nicht empfohlen.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien zu Dorzolamid/Timolol Augentropfen beobachteten Nebenwirkungen entsprachen denen, die schon vorher unter Dorzolamidhydrochlorid und/oder Timololmaleat berichtet worden waren.

Im Rahmen von klinischen Studien wurden 1.035 Patienten mit der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol behandelt. Ungefähr 2,4% aller Patienten brachen die Behandlung mit diesem Arzneimittel aufgrund lokaler okulärer Nebenwirkungen ab. Ungefähr 1,2% aller Patienten brachen die Behandlung aufgrund von lokalen Nebenwirkungen ab, die auf eine Allergie oder Überempfindlichkeit hindeuteten (wie z.B. Lidentzündung und Konjunktivitis).

Timolol wird wie auch andere topisch angewendete Ophthalmika in den systemischen Kreislauf

resorbiert, was zu vergleichbaren Nebenwirkungen führen kann, wie sie unter systemischen Wirkstoffen mit betablockierender Wirkung beobachtet werden. Die Inzidenz von systemischen UAW ist nach topischer Anwendung am Auge niedriger als nach systemischer Anwendung.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig: ($\geq 1/10$), häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich: ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten: ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nach abschätzbar).

System- organklasse	Formulierung	Sehr Häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Dorzolamid/ Timolol Augentropfen	-	-	-	Subjektive und objektive Symptome von systemischen allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Exanthem, Anaphylaxie	-
	Timololmaleat Augentropfen	-	-	-	Subjektive und objektive Symptome von systemischen allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, lokalisiertem und generalisiertem Exanthem, Anaphylaxie	Pruritus
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	Timololmaleat Augentropfen					Hypo- glykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Timololmaleat Augentropfen	-	-	Depression*	Schlaflosigkeit*, Alpträume*, Gedächtnisverlust	Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems	Dorzolamid- hydrochlorid Augentropfen	-	Kopfschmerzen*	-	Schwindel*, Parästhesie*	-
	Timololmaleat Augentropfen	-	Kopfschmerzen*	Schwindel*, Synkope*	Parästhesien*, Verstärkung der objektiven und subjektiven Symptome einer Myasthenia gravis, Verminderung der Libido*, zerebrovaskulärer Insult*, zerebrale Ischämie	-
Augen- erkrankungen	Dorzolamid/ Timolol Augentropfen	Brennen und Stechen	Konjunktivale Infektion, verschwommenes Sehen, Hornhauterosion, Jucken der Augen, Tränen	-	-	-
	Dorzolamid- hydrochlorid Augentropfen	-	Lidentzündung*, Lidreizung*	Iridozyklitis*	Reizungen z.B. Rötung*, Schmerzen*, Krustenbildung an den Augenlidern*, transitorische Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete), Hornhautödem*,	Fremdkörper- gefühl im Auge

System- organklasse	Formulierung	Sehr Häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
					okuläre Hypotonie*, Aderhautabhebung (nach fistulierender Operation)*	
	Timololmaleat Augentropfen	-	Subjektive und objektive Symptome von Reiz- erscheinungen an den Augen einschließlich Blepharitis*, Keratitis*, herabgesetzte Hornhautsensibilität und trockene Augen*	Sehstörungen einschließlich Refraktions- änderungen (in einigen Fällen aufgrund des Absetzens einer Miotikatherapie)*	Ptois, Diplopie, Aderhautabhebung (nach fistulierender Operation)* (siehe Abschnitt 4.4)	Jucken, Tränen, Rötung, verschwomme- nes Sehen, Hornhaut- erosion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Timololmaleat Augentropfen	-	-	-	Tinnitus*	-
Herz- erkrankungen	Timololmaleat Augentropfen	-	-	Bradykardie*	Schmerzen im Brustbereich*, Palpitationen*, Ödem*, Arrhythmie*, Herzinsuffizienz*, Herzstillstand*, Herzblock	AV-Block, Herzmuskel- schwäche
	Dorzolamid- hydrochlorid Augentropfen					Palpitationen, Tachykardie
Gefäß- erkrankungen	Timololmaleat Augentropfen	-	-	-	Hypotonie*, Claudicatio, Raynaud- Syndrom*, kalte Hände und Füße*	-
	Dorzolamid- hydrochlorid Augentropfen					Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dorzolamid/ Timolol Augentropfen	-	Sinusitis	-	Kurzatmigkeit, respiratorische Insuffizienz, Rhinitis, selten Bronchospasmus	-
	Dorzolamid- hydrochlorid Augentropfen				Epistaxis*	Dyspnoe
	Timololmaleat Augentropfen			Dyspnoe*	Bronchospasmus (vorwiegend bei Patienten mit bereits bestehender bronchospastischer Erkrankung), respiratorische Insuffizienz, Husten*	
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Dorzolamid/ Timolol Augentropfen	Geschmacks- irritation	-	-	-	-
	Dorzolamid- hydrochlorid Augentropfen	-	Übelkeit*	-	Reizung im Rachenbereich, trockener Mund*	-
	Timololmaleat Augentropfen	-	-	Übelkeit*, Dyspepsie*	Diarrhö*, trockener Mund*	Geschmacks- irritation, Bauch- schmerzen, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-	Dorzolamid/ Timolol Augentropfen	-	-	-	Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson- Syndrom, toxische	-

System- organklasse	Formulierung	Sehr Häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
gewebes					epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)	
	Dorzolamid-hydrochlorid Augentropfen	-	-	-	Exanthem*	-
	Timololmaleat Augentropfen	-	-	-	Alopezie*, psoriasisformes Exanthem oder Verschlechterung einer Psoriasis*	Hautaus-schlag
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	Timololmaleat Augentropfen	-	-	-	Systemischer Lupus erythematodes	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dorzolamid/ Timolol Augentropfen	-	-	Urolithiasis	-	-
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	Timololmaleat Augentropfen	-	-	-	Peyronie-Krankheit*, Abnahme der Libido	Sexuelle Dys-funktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	Dorzolamid-hydrochlorid Augentropfen	-	Schwäche/ Müdigkeit*	-	-	-
	Timololmaleat Augentropfen	-	-	Schwäche/ Müdigkeit*	-	-

* Diese Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung auch unter Dorzolamid/Timolol Augentropfen beobachtet

** Zusätzliche Nebenwirkungen wurden unter Betablocker-Augentropfen berichtet und können möglicherweise auch unter DorzoComp-Vision auftreten

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 über:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn,
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Symptome

Es gibt Berichte über versehentliche Überdosierung von Timololmaleat-Augentropfen, die zu ähnlichen systemischen Wirkungen, wie sie bei systemischen Betarezeptorenblockern gesehen wurden, führten, wie z. B. Schwindel, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Bradykardie, Bronchospasmus

und Herzstillstand. Die am häufigsten zu erwartenden Zeichen und Symptome bei Überdosierung von Dorzolamid sind Elektrolytverschiebungen, Entwicklung einer Azidose und möglicherweise Wirkungen auf das zentrale Nervensystem.

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

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

Wirkungsmechanismus

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

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

Timololmaleat ist ein nichtselektiver Betarezeptorenblocker. Der genaue Wirkungsmechanismus, über den Timololmaleat den Augeninnendruck senkt, ist derzeit noch nicht genau 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 auch eine leichte Verbesserung des Kammerwasserabflusses festgestellt. Der kombinierte Effekt dieser beiden Wirkstoffe führt zu einer zusätzlichen Senkung des Augeninnendrucks (IOD) verglichen mit der Verabreichung nur eines Bestandteils.

Nach topischer Applikation senkt DorzoComp-Vision den erhöhten Augeninnendruck, unabhängig davon, ob ein Glaukom besteht oder nicht. Der erhöhte Augeninnendruck ist ein Hauptrisikofaktor bei der Entstehung des Sehnervenschadens und des glaukomatösen Gesichtsfeldverlusts.

DorzoComp-Vision senkt den intraokularen Druck ohne die üblichen Nebenwirkungen von Miotika wie Nachtblindheit, Akkommodationsspasmus und Pupillenverengung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirkungen:

Es wurden klinische Studien mit einer Dauer bis zu 15 Monaten durchgeführt, um die augeninnendrucksenkende Wirkung der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol 2-mal täglich (verabreicht morgens und beim Zubettgehen) mit der Wirkung von 0,5%-igem Timolol und 2,0%-igem Dorzolamid, allein oder zusammen gegeben, bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension zu vergleichen, für die eine Kombinationstherapie in den Studien angebracht erschien. Sowohl unbehandelte Patienten als auch Patienten, die unter einer Monotherapie mit Timolol nicht adäquat eingestellt waren, wurden einbezogen. Die Mehrzahl der Patienten erhielt vor der Aufnahme

in die Studie eine Monotherapie mit topischen Betablockern. Eine Analyse der kombinierten Studien zeigte, dass die augeninnendrucksenkende Wirkung der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol 2-mal täglich stärker war als die drucksenkende Wirkung der jeweiligen Monotherapie mit 2,0%-igem Dorzolamid 3-mal täglich oder 0,5%-igem Timolol 2-mal täglich. Die augeninnendrucksenkende Wirkung der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol 2-mal täglich war vergleichbar mit der gleichzeitigen Behandlung mit Dorzolamid 2-mal täglich und Timolol 2-mal täglich. Die augeninnendrucksenkende Wirkung der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol 2-mal täglich konnte bei Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten über den Tag verteilt nachgewiesen werden und dieser Effekt konnte während der Langzeitgabe aufrechterhalten werden.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dorzolamidhydrochlorid

Im Gegensatz zu oral verabreichten Carboanhydrasehemmern ermöglicht die topische Anwendung von Dorzolamidhydrochlorid eine direkte Wirkungsentfaltung am Auge bei einer wesentlich niedrigeren Dosis und daher geringerer systemischer Belastung. In klinischen Studien führte dies zu einer Augeninnendrucksenkung ohne Störungen des Säure-Basen- Haushalts oder die für oral verabreichte Carboanhydrasehemmer charakteristischen Elektrolytverschiebungen.

Absorption

Nach topischer Applikation gelangt Dorzolamid in den systemischen Kreislauf. Zur Erfassung einer möglichen systemischen Carboanhydrasehemmung nach topischer Gabe wurden Wirksubstanz- und Metabolitenkonzentrationen in den roten Blutkörperchen und im Plasma sowie die Carboanhydrasehemmung in den roten Blutkörperchen gemessen.

Distribution

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. Dorzolamid weist eine mäßige Plasma-Proteinbindung (ca. 33 %) auf.

Biotransformation

Die Muttersubstanz bildet einen einzigen N-Desethyl-Metaboliten, der die CA-II zwar weniger stark als die Muttersubstanz, zusätzlich aber noch ein weniger aktives Isoenzym (CA-I) hemmt. Der Metabolit reichert sich auch in den roten Blutkörperchen an, wo er sich in erster Linie an CA-I bindet.

Elimination

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 führt, gefolgt von

einer langsameren Eliminationsphase mit einer Halbwertszeit von ca. 4 Monaten.

Nach oraler Gabe 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 freie Wirksubstanz noch Metaboliten im Plasma nachweisbar; die Carboanhydrasehemmung in den roten Blutkörperchen war geringer, als sie für eine pharmakologische Wirkung auf Nierenfunktion oder Atmung für notwendig erachtet wird. Vergleichbare pharmakokinetische Ergebnisse wurden nach topischer 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

Absorption

In einer Studie zur Bestimmung der Plasmaspiegel bei 6 Probanden wurde die systemische Belastung mit Timolol nach 2-mal täglicher Gabe von 0,5%-igen Timololmaleat-Augentropfen bestimmt. Die mittlere maximale Plasmakonzentration betrug nach der Morgendosis 0,46 ng/ml und nach der Nachmittagsdosis 0,35 ng/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Dorzolamid

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 nach topischer Gabe von Dorzolamidhydrochlorid- und Timololmaleat-Augentropfen bzw. nach gleichzeitiger Gabe von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat keine okulären Nebenwirkungen gesehen. *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien mit den einzelnen Komponenten ergaben kein mutagenes Potential. Deshalb sind unter therapeutischen Dosen von DorzoComp-Vision keine bedeutsamen Sicherheitsrisiken für die Anwendung beim Menschen zu erwarten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E421)

Hyetellose

Natriumcitrat (E331)

Natriumhydroxid-Lösung (E524) (zur pH- Einstellung)

Benzalkoniumchlorid-Lösung

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch: 28 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiß opake MDPE-Augentropfenflasche mit versiegelter LDPE-Tropferspitze und HDPE-Schraubdeckel mit Originalitätsverschluss in einer Faltschachtel.

Packungsgrößen:

1 x 5 ml

2 x 5 ml

3 x 5 ml

4 x 5 ml

6 x 5 ml

Bündelpackungen zu 2 x (1 x 5 ml), 4 x (1 x 5 ml) und 2 x (3 x 5 ml).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

OmniVision GmbH
Lindberghstraße 9
82178 Puchheim
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

79049.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Mai 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. September 2018

10. STAND DER INFORMATION

November 2022