

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Dorzolamid-ratiopharm® comp. Augentropfen**

Dorzolamid 20 mg/ml + Timolol 5 mg/ml

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile: 0,075 mg Benzalkoniumchlorid/ml

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Farblose, klare, visköse Lösung ohne sichtbare Teilchen mit einem pH-Wert von 5,2–5,7 und einer Osmolalität von 242–323 mosmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Dorzolamid-ratiopharm® comp. 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, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung beträgt zweimal täglich ein Tropfen *Dorzolamid-ratiopharm® comp.* in (den Bindehautsack) jedes erkrankten Auges.

Wird ein weiteres Arzneimittel am Auge verabreicht, sollten *Dorzolamid-ratiopharm® comp.* und das andere Arzneimittel in einem Abstand von mindestens 10 Minuten appliziert werden.

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

Die Patienten sollten auch darauf hingewiesen werden, dass Augentropfen bei nicht ordnungsgemäßer Handhabung durch überall vorkommende Bakterien kontaminiert werden können, was zu Augeninfektionen führen kann. Schwere Schädigungen des Auges und ein daraus resultierender Verlust des Sehvermögens können die Folge der Anwendung kontaminierter Augentropfen sein.

Hinweise für die Handhabung

1. Vergewissern Sie sich vor der ersten Anwendung des Medikamentes, dass der Sicherheitsstreifen an der Vorderseite der Flasche unversehrt ist.
2. Zum Öffnen der Flasche schrauben Sie die Verschlusskappe auf.
3. Beugen Sie den Kopf nach hinten und ziehen Sie das Unterlid leicht herab, damit sich zwischen Ihrem Augenlid und Ihrem Auge eine Tasche bildet.
4. Kippen Sie die Flasche und drücken Sie leicht auf die Seiten der Flasche, bis ein einzelner Tropfen in das Auge gelangt,

wie von Ihrem Arzt verordnet. **Berühren Sie mit der Tropferspitze nicht Ihr Auge oder Augenlid.**

5. Falls von Ihrem Arzt verordnet, wiederholen Sie die Schritte 3 und 4 am anderen Auge.
6. Schrauben Sie die Verschlusskappe wieder fest auf die Flasche.
7. Die speziell entwickelte Tropferspitze gibt einen einzelnen Tropfen ab. Vergrößern Sie deshalb bitte nicht die Öffnung der Tropferspitze.

Durch Verschluss des Tränengangs oder zweiminütiges Schließen der Augen wird die systemische Aufnahme verringert. Dies kann zu verminderten systemischen Nebenwirkungen und erhöhter lokaler Aktivität führen.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten wurde nicht nachgewiesen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Dorzolamid-ratiopharm® comp. ist kontraindiziert bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen einen oder beide Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.
- reaktiver Atemwegserkrankung, einschließlich Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese sowie schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, Herzblock, nicht durch Herzschrittmacher kontrollierter AV-Block II. oder III. Grades, symptomatischer Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock
- schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder hyperchlorämischer Azidose

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie andere lokal am Auge verabreichten Arzneimittel wird dieses Arzneimittel systemisch aufgenommen. Aufgrund der betaadrenergen Komponente Timolol können bei topischer Anwendung dieselben kardiovaskulären, pulmonalen und anderen Nebenwirkungen wie unter systemischen Beta-Adrenozeptor-Antagonisten auftreten. Die Häufigkeit systemischer UAW nach Anwendung topischer Ophthalmika ist geringer als bei der systemischen Anwendung. Zur Verringerung der systemischen Absorption: siehe Abschnitt 4.2.

Kardiovaskuläre Reaktionen/Atemwegsreaktionen**Kardiologische Erkrankungen**

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) sowie Hypotonie, sollte die Behandlung mit Betablockern kritisch geprüft und eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Patienten mit kardiovas-

kulären Erkrankungen sollten hinsichtlich einer Verschlechterung ihrer Erkrankung und Nebenwirkungen überwacht werden.

Aufgrund ihres negativen Effekts auf die atrioventrikuläre Überleitungszeit sollten Betablocker mit Vorsicht bei Patienten mit AV-Block ersten Grades angewendet werden.

Vaskuläre Erkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen (z. B. schwere Formen der Raynaud-Krankheit oder des Raynaud-Syndroms) sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Erkrankungen der Atemwege

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

Dorzolamid/Timolol sollte mit Vorsicht bei Patienten mit leichter/mäßiger chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet werden und nur, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko übersteigt.

Leberfunktionsstörung

Dorzolamid/Timolol wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht geprüft und sollte daher bei solchen Patienten mit Vorsicht angewandt werden.

Immunologie und Überempfindlichkeit

Wie andere lokal am Auge verabreichte Arzneimittel 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 oder toxische epidermale Nekrolyse. Wenn Anzeichen schwerwiegender Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, ist dieses Präparat abzusetzen.

Unter Dorzolamid/Timolol wurden ähnliche lokale Nebenwirkungen am Auge beobachtet wie unter Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen. Bei Auftreten solcher Reaktionen sollte ein Abbruch der Therapie mit *Dorzolamid-ratiopharm® comp.* erwogen werden.

Anaphylaktische Reaktionen

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

Begleittherapie

Die zusätzliche Gabe folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen:

- Dorzolamid und orale Carboanhydrasehemmer
- topische Betarezeptorenblocker

Die Anwendung von zwei topischen Betarezeptorenblocker wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5)

Die Wirkung auf den intraokulären Druck oder die bekannten Wirkungen systemischer Betablockade können sich potenzieren, wenn Patienten, die bereits systemische Betablocker erhalten, Timolol bekommen. Das Ansprechen dieser Patienten sollte eng überwacht werden.

Absetzen der Therapie

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

Zusätzliche Wirkungen einer Betablockade

Hypoglykämie/Diabetes

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

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

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 Dorzolamid/Timolol beobachtet wurden, wurde selten über Urolithiasis berichtet. Da **Dorzolamid-ratiopharm® comp.** 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 **Dorzolamid-ratiopharm® comp.** bestehen.

Hornhauterkrankungen

Während der Anwendung von Dorzolamid wurde über Hornhautödem und irreversible Hornhautdekompensation bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Hornhautdefekten und/oder intraokularer Operation in der Anamnese berichtet. Topisches Dorzolamid sollte bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Ophthalmische Betablocker können Augentrockenheit hervorrufen. Patienten mit Hornhauterkrankungen sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Sonstiges

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

Patienten mit einer dünnen Endothelschicht und/oder mit bereits bestehenden chronischen Hornhautdefekten haben ein erhöhtes Risiko, ein Hornhautödem zu entwickeln. Wenn Dorzolamid/Timolol solchen Patienten

verordnet wird, sind Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

Aderhautabhebung

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.

Chirurgische Anästhesie

Ophthalmische Betablocker können systemische beta-adrenerge Wirkungen blockieren, z. B. von Adrenalin. Der Anästhesist sollte darüber informiert werden, wenn der Patient Dorzolamid/Timolol erhält.

Verwendung von Kontaktlinsen

Dorzolamid/Timolol enthält das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid, das Reizungen am Auge hervorrufen kann. Kontaktlinsen müssen vor der Anwendung entfernt werden und dürfen frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder eingesetzt werden. Benzalkoniumchlorid kann zur Verfärbung weicher Kontaktlinsen führen.

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 5.1

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu

Dopingzwecken

Die Anwendung von **Dorzolamid-ratiopharm® comp.** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Dorzolamid/Timolol wurden keine gezielten Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

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

Es kann jedoch zu einer Wirkungsverstärkung kommen, die zu einer Hypotonie und/oder einer deutlichen Bradykardie führt, wenn Beta-Blocker-Augentropfen zusammen mit oralen Kalziumkanalblockern, Beta-rezeptorenblockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika, Guanethidin, Betäubungsmitteln und Monoaminooxidase (MAO)-Hemmern verabreicht 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.

Es wurde gelegentlich über eine Mydriasis durch gleichzeitige Anwendung von Betablocker-Augentropfen und Adrenalin (Epinephrin) berichtet.

Betablocker können die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika verstärken.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Dorzolamid/Timolol in der Schwangerschaft vor. Dorzolamid/Timolol sollte während der Schwangerschaft nur bei unbedingter Notwendigkeit angewendet werden. Zur Verringerung der systemischen Absorption: siehe Abschnitt 4.2.

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

Epidemiologische Studien zeigten keine Missbildungen, aber ein Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerung bei Gabe oraler Betablocker. Zusätzlich wurden Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atemnot und Hypoglykämie) wurden bei Neugeborenen beobachtet, wenn Betablocker bis zur Geburt verabreicht wurden. Wenn Dorzolamid/Timolol bis zur Geburt angewendet wurde, muss das Neugeborene in den ersten Lebenstagen sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid in die Muttermilch übertritt. Bei den Nachkommen säugender Ratten, die Dorzolamid erhielten, wurde eine Verringerung der Körpergewichtszunahme der Jungen beobachtet. Betablocker werden in die Muttermilch ausgeschieden. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass bei therapeutischen Timolol-Dosen in Augentropfen ausreichende Mengen in der Muttermilch vorhanden sind, um klinische Symptome einer Betablockade beim Säugling hervorzurufen. Zur Verringerung einer systemischen Absorption: siehe Abschnitt 4.2.

Wenn eine Behandlung mit Dorzolamid/Timolol 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 Schwindel, Müdigkeit und/oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien waren die unter Dorzolamid/Timolol beobachteten Nebenwirkungen

gen konsistent mit denen, die schon vorher unter Dorzolamidhydrochlorid und/oder Timololmaleat berichtet worden waren. Wie andere topisch angewendete Ophthalmika auch, wird Timolol systemisch aufgenommen. Dies kann zu denselben Nebenwirkungen führen wie sie bei systemischen Beta-Blockern beobachtet werden. Die Häufigkeit systemischer UAW nach Anwendung topischer Ophthalmika ist geringer als die bei systemischer Anwendung. Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen schließen solche ophthalmischer Betablocker mit ein.

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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Dorzolamid/Timolol oder einem seiner Bestandteile entweder in klinischen Studien oder nach Markteinführung beobachtet:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Dorzolamid/Timolol

Selten: Anzeichen und Symptome einer systemischen allergischen Reaktion einschließlich Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Exanthem, Anaphylaxie

Timololmaleat-Augentropfen

Selten: Anzeichen und Symptome einer allergischen Reaktion einschließlich Angioödem, Urtikaria, lokales und generalisiertes Exanthem, Anaphylaxie

Nicht bekannt: Pruritus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Timololmaleat-Augentropfen

Nicht bekannt: Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Timololmaleat-Augentropfen

Gelegentlich: Depression*

Selten: Schlaflosigkeit*, Albträume*, Gedächtnisverlust

Erkrankungen des Nervensystems

Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen

Häufig: Kopfschmerzen*

Selten: Schwindel*, Parästhesien*

Timololmaleat-Augentropfen

Häufig: Kopfschmerzen*

Gelegentlich: Schwindel*, Ohnmacht*

Selten: Parästhesien*, Verstärkung der Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, Verminderung der Libido*, zerebro-

vaskulärer Insult*, zerebrale Ischämie

Augenerkrankungen

Dorzolamid/Timolol

Sehr häufig: Brennen und Stechen
Häufig: konjunktivale Injektion, Verschwommensehen, Hornhauterosion, Jucken der Augen, Tränen

Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen

Häufig: Lidentzündung*, Lidreizung*

Gelegentlich: Iridozyklitis*

Selten: Reizungen einschließlich Rötung*, Schmerzen*, Krustenbildung an den Augenlidern*, transitorische Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete), Hornhautödem*, okuläre Hypotonie*, Aderhautabhebung* (nach fistulieren der Operation)

Timololmaleat-Augentropfen

Häufig: Anzeichen und Symptome von Reizerscheinungen an den Augen einschließlich Blepharitis*, Keratitis*, herabgesetzte Hornhautsensibilität, trockene Augen*

Gelegentlich: Sehstörungen einschließlich Refraktionsänderungen* (in einigen Fällen aufgrund des Absetzens einer Miotikatherapie)

Selten: Ptosis, Diplopie, Aderhautabhebung nach fistulierender Operation* (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Jucken, Tränen, Rötung, Verschwommensehen, Hornhauterosion

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Timololmaleat-Augentropfen

Selten: Tinnitus*

Herzkrankungen

Timololmaleat-Augentropfen

Gelegentlich: Bradykardie*

Selten: Schmerzen im Brustbereich*, Palpitationen*, Ödem*, Arrhythmie*, dekompensierte Herzinsuffizienz*, Herzstillstand*, Herzblock

Nicht bekannt: Herzinsuffizienz, AV-Block

Gefäßerkrankungen

Timololmaleat-Augentropfen

Selten: Hypotonie*, Claudicatio, Raynaud-Syndrom*, kalte Hände und Füße

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Dorzolamid/Timolol

Häufig: Sinusitis

Selten: Kurzatmigkeit, respiratorische Insuffizienz, Rhinitis, selten Bronchospasmus

Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen

Selten: Epistaxis*

Timololmaleat-Augentropfen

Gelegentlich: Dyspno*

Selten: Bronchospasmus* (vorwiegend bei Patienten mit bereits bestehender bronchospastischer Erkrankung), respiratorische Insuffizienz, Husten*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Dorzolamid/Timolol

Sehr häufig: Dysgeusie

Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen

Häufig: Übelkeit*

Selten: Reizung im Rachenbereich, Mundtrockenheit*

Timololmaleat-Augentropfen

Gelegentlich: Übelkeit*, Dyspepsie*

Selten: Diarrhö, Mundtrockenheit*

Nicht bekannt: Dysgeusie, Abdominalschmerzen, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Dorzolamid/Timolol

Selten: Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse

Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen

Selten: Exanthem*

Timololmaleat-Augentropfen

Selten: Alopezie*, psoriasiformes Exanthem oder Verschlechterung einer Psoriasis*

Nicht bekannt: Exanthem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Timololmaleat-Augentropfen

Selten: systemischer Lupus erythematosus

Nicht bekannt: Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Dorzolamid/Timolol

Gelegentlich: Urolithiasis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Timololmaleat-Augentropfen

Selten: Peyronie-Krankheit*, Verminderung der Libido

Nicht bekannt: sexuelle Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen

Häufig: Schwäche/Müdigkeit*

Timololmaleat-Augentropfen

Gelegentlich: Schwäche/Müdigkeit*

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

Laborbefunde

Dorzolamid/Timolol wurde in klinischen Studien nicht mit klinisch relevanten Elektrolytstörungen in Verbindung gebracht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

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

4.9 Überdosierung

Für Menschen liegen keine Daten bezüglich Überdosierung nach versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von Dorzolamid/Timolol vor.

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 Anzeichen und Symptome bei Überdosierung von Dorzolamid sind Elektrolytverschiebungen, Entwicklung einer Azidose und möglicherweise Wirkungen auf das ZNS.

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

Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukummittel und Miotika, Beta-Adrenorezeptorantagonisten
ATC-Code: S01ED51

Wirkungsmechanismus

Dorzolamid/Timolol 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 Bikarbonationen mit einer nachfolgenden Verringerung des Natrium- und Flüssigkeitstransports. Timolol ist ein nicht-selektiver Betarezeptorenblocker. Der genaue Wirkungsmechanismus, über den Timololmaleat den Augeninnendruck senkt, ist derzeit noch nicht bekannt, obwohl eine Fluoreszein-Studie

sowie tonographische Studien vermuten lassen, dass die Wirkung in erster Linie auf einer Verminderung der Kammerwasserproduktion beruht. In einigen Studien wurde jedoch eine leichte Verbesserung des Kammerwasserabflusses festgestellt. Der kombinierte Effekt dieser beiden Wirkstoffe führt zu einer zusätzlichen Senkung des Augeninnendrucks (IOD) verglichen mit der Verabreichung nur eines Bestandteils.

Nach topischer Applikation senkt Dorzolamid/Timolol 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. Dorzolamid/Timolol senkt den intraokulären 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 von Dorzolamid/Timolol zweimal 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 von Dorzolamid/Timolol 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 augeninnendrucksenkende Wirkung von Dorzolamid/Timolol zweimal täglich war vergleichbar mit der gleichzeitigen Behandlung mit Dorzolamid zweimal täglich und Timolol zweimal täglich. Die augeninnendrucksenkende Wirkung von Dorzolamid/Timolol zweimal täglich konnte bei Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten über den Tag verteilt nachgewiesen werden und dieser Effekt konnte während der Langzeitgabe aufrechterhalten werden.

Pädiatrische Patienten

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, Dorzolamid/Timolol in einer offenen Studienphase. Die Wirksamkeit wurde bei diesen Patienten nicht nachgewiesen. Die zweimal tägliche Verabreichung von Dorzolamid/Timolol wurde in dieser kleinen Patientengruppe, in der 19 Patienten die Behandlung abschlossen

und 11 Patienten die Therapie aufgrund einer Operation oder einem Wechsel der Medikation 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-Haushaltes oder die für oral verabreichten Carboanhydrasehemmer charakteristischen Elektrolytverschiebungen.

Nach topischer Applikation gelangt Dorzolamid in den systemischen Blutkreislauf. Zur Erfassung einer möglichen systemischen Carboanhydrasehemmung nach topischer Gabe 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 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. vier 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 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 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 unter topischer Gabe von Dorzolamidhydrochlorid- oder Timololmaleat-Augentropfen bzw. unter gleichzeitig verabreichtem 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 Dorzolamid/Timolol keine bedeutsamen Sicherheitsrisiken für die Anwendung beim Menschen zu erwarten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hyetellose
Mannitol (Ph. Eur.)
Natriumcitrat-Dihydrat
Natriumhydroxid-Lösung (zur pH-Einstellung)
Benzalkoniumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach Anbruch der Flasche sollte **Dorzolamid-ratiopharm® comp.** nicht länger als 28 Tage verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dorzolamid-ratiopharm® comp. wird in weiße 5 ml-LDPE-Flaschen mit weißer LDPE-Tropferspitze abgefüllt und mit einer gelben HDPE-Verschlusskappe verschlossen und versiegelt.

Dorzolamid-ratiopharm® comp. ist in den folgenden Packungsgrößen erhältlich:
1 × 5 ml (eine Flasche mit 5 ml)
2 × 5 ml (zwei Flaschen mit je 5 ml)
3 × 5 ml (drei Flaschen mit je 5 ml)
6 × 5 ml (sechs Flaschen mit je 5 ml)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

73698.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. Mai 2011

10. STAND DER INFORMATION

September 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt