

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Dorzolamid-ratiopharm® 20 mg/ml  
Augentropfen****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Augentropfen (entsprechend 32 Tropfen) enthält 20 mg Dorzolamid (als Dorzolamidhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 0,075 mg Benzalkoniumchlorid/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Augentropfen

Klare, farblose wässrige Lösung.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

*Dorzolamid-ratiopharm® 20 mg/ml Augentropfen* ist indiziert

- als Zusatztherapie zu Betablockern
- als Monotherapie bei Patienten, die auf Betablocker nicht ansprechen oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks bei:

- okulärer Hypertension
- Offenwinkelglaukom
- Pseudoexfoliationsglaukom.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung

Bei Anwendung als Monotherapie beträgt die Dosierung 3 × täglich 1 Tropfen *Dorzolamid-ratiopharm® 20 mg/ml Augentropfen* in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.

Bei Anwendung als Kombinationstherapie mit einem topischen Betablocker beträgt die Dosierung 2 × täglich 1 Tropfen in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.

Wenn von einem anderen Antiglaukomatsum auf *Dorzolamid-ratiopharm® 20 mg/ml Augentropfen* umgestellt wird, sollte dieses Medikament noch einen Tag lang in der adäquaten Dosierung verabreicht, dann abgesetzt und am nächsten Tag die Behandlung mit *Dorzolamid-ratiopharm® 20 mg/ml Augentropfen* begonnen werden.

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

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Tropferspitze des Behältnisses nicht mit den Augen und der Umgebung der 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.

Die Patienten sollten über die korrekte Handhabung der Tropfflasche informiert werden.

Hinweise für die Anwendung

1. Zum Öffnen der Flasche schrauben Sie die Verschlusskappe auf.
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 mit dem Daumen und dem Zeigefinger auf die Flasche, bis ein einzelner Tropfen in das Auge gelangt, wie von Ihrem Arzt angewiesen.

**Berühren Sie mit der Tropferspitze nicht Ihr Auge oder Augenlid.**

4. Falls von Ihrem Arzt angeordnet, wiederholen Sie Schritt 2 und 3 am anderen Auge.
5. Schrauben Sie die Verschlusskappe wieder fest auf die Flasche. Überdrehen Sie die Verschlusskappe jedoch nicht.
6. Die speziell entwickelte Tropferspitze gibt einen genau abgemessenen Tropfen ab. Vergrößern Sie daher bitte NICHT die Öffnung der Tropferspitze.
7. Der letzte Rest von *Dorzolamid-ratiopharm® 20 mg/ml Augentropfen* kann aufgrund der Beschaffenheit der Flasche nicht ausgetropft werden. Dies wird jedoch beim Befüllen der Flaschen berücksichtigt, indem der erforderlichen Füllmenge eine Extramenge *Dorzolamid-ratiopharm® 20 mg/ml Augentropfen* hinzugefügt wurde und Ihnen somit die volle, von Ihrem Arzt verschriebene Menge zur Verfügung steht. Versuchen Sie nicht, die Restmenge aus der Flasche zu entfernen.

**Kinder und Jugendliche**

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

**4.3 Gegenanzeigen**

*Dorzolamid-ratiopharm® 20 mg/ml Augentropfen* ist kontraindiziert bei Patienten mit 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 hyperchloämischer Azidose nicht geprüft. Da die Ausscheidung von Dorzolamid und seinen Metaboliten überwiegend über die Niere erfolgt, ist Dorzolamid daher 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 topischen

drucksenkenden Medikamenten zusätzliche therapeutische Maßnahmen. Dorzolamid wurde bei Patienten mit akutem Winkelblockglaukom nicht geprüft.

Dorzolamid besitzt 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 schwerer Reaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse. Wenn Anzeichen schwerwiegender Reaktionen oder Überempfindlichkeit auftreten, ist das Medikament 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 Hornhautdekompensationen während der Anwendung von Dorzolamid 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.

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.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung *Dorzolamid-ratiopharm® 20 mg/ml Augentropfen* enthält das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid. Benzalkoniumchlorid kann Irritationen am Auge hervorrufen. 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.

#### 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 Auftreten von Wechselwirkungen angewendet: Timolol-Augentropfen, Betaxolol-Augentropfen und systemische Medikamente einschließlich ACE-Hemmern, Kalziumkanalblockern, Diuretika, nicht-steroidaler 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.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

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

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid in die Muttermilch übertritt. Bei den Nachkommen säugender Ratten wurde eine Verringerung der Körpergewichtszunahme beobachtet. Wenn eine Behandlung mit Dorzolamid erforderlich ist, wird Stillen nicht empfohlen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Mögliche Nebenwirkungen, wie Schwindel und Sehstörungen, können die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### **Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

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

##### **Auflistung der Nebenwirkungen**

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

<b>Sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>Häufig</b>	≥ 1/100 bis < 1/10
<b>Gelegentlich</b>	≥ 1/1.000 bis < 1/100
<b>Selten</b>	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
<b>Sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>Nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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

##### Erkrankungen des Immunsystems:

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

##### Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen  
Selten: Schwindel, Parästhesien

##### Augenerkrankungen:

Sehr häufig: Brennen und Stechen  
Häufig: Keratitis superficialis punctata, Tränen, Konjunktivitis, Lidentzündung, Jucken der Augen, Lidreizung, Verschwommensehen  
Gelegentlich: Iridozyklitis  
Selten: Reizungen wie Rötung, Schmerzen, Krustenbildung an den Augenlidern, vorübergehende Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete), Hornhautödem, okuläre Hypotonie, Aderhautabhebung nach fistulierenden Augenoperationen

##### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

Selten: Epistaxis

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit, bitterer Geschmack  
Selten: Reizung im Rachenbereich, trockener Mund

##### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

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

##### Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Selten: Urolithiasis

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Schwäche/Müdigkeit

##### Untersuchungen

Laborbefunde: Dorzolamid wurde nicht mit klinisch relevanten Elektrolytverschiebungen in Verbindung gebracht.

##### **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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Informationen hinsichtlich der Überdosierung beim Menschen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von Dorzolamidhydrochlorid vor.

##### Symptome

Folgendes wurde berichtet

- bei oraler Einnahme: Somnolenz.
- bei topischer Applikation: Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, verändertes Träumen und Dysphagie.

##### Behandlung

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: Glaukommittel und Miotika, Carboanhydrasehemmer, Dorzolamid  
ATC-Code: S01EC03

##### Wirkungsmechanismus

Die Carboanhydrase (CA) ist ein Enzym, das in vielen Körpergeweben einschließlich Augen vorkommt. Beim Menschen sind mehrere Isoenzyme der Carboanhydrase vorhanden. Das aktivste Isoenzym ist die Carboanhydrase II (CA-II), die in erster Linie in den roten Blutkörperchen, aber auch in anderen Geweben vorkommt. Die Hemmung der Carboanhydrase im Ziliarkörper des Auges verringert die Kammerwasserproduktion. Daraus resultiert eine Augeninnendrucksenkung.

**Dorzolamid-ratiopharm® 20 mg/ml Augentropfen** enthält Dorzolamidhydrochlorid, 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 Ver-

ringerung der Kammerwasserproduktion, jedoch über einen anderen Wirkmechanismus. Studien haben gezeigt, dass durch die Gabe von Dorzolamid zu einem topischen Betablocker eine zusätzliche Augeninnendrucksenkung erreicht wird. Dieser Befund stimmt mit der berichteten additiven Wirkung von Betablockern und oralen Carboanhydrasehemmern überein.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

##### Klinische Wirkungen:

##### Erwachsene Patienten

In umfangreichen klinischen Studien mit bis zu einjähriger Dauer bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension zeigte sich die Wirksamkeit von Dorzolamid als Monotherapie bei 3-mal täglicher Gabe (Augeninnendruck-Ausgangswert  $\geq 23$  mmHg) oder als Zusatztherapie zu topischen Betablockern bei zweimal täglicher Gabe (Augeninnendruck-Ausgangswert  $\geq 22$  mmHg). Die Augeninnendruck senkende Wirkung von Dorzolamid als Monotherapie und als Zusatztherapie hielt während des ganzen Tages an und konnte auch in der Langzeitanwendung aufrechterhalten werden. Die Wirksamkeit bei langfristiger Monotherapie war vergleichbar mit der von Betaxolol und etwas geringer als bei Timolol. Bei Anwendung als Zusatztherapie zu topischen Betablockern war die zusätzliche Augeninnendrucksenkung von Dorzolamid vergleichbar mit Pilocarpin 2 % 4-mal täglich.

##### 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 mmHg) durchgeführt, um die Verträglichkeit einer 3-mal täglichen topischen Verabreichung von Dorzolamid 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 Monotherapiephase war wie folgt:

	Dorzolamid 2 %	Timolol
Alterskohorte < 2 Jahre	n = 56 Altersbereich: 1 bis 23 Monate	Timolol <sup>1</sup> 0,25 % n = 27 Altersbereich: 0,25 bis 22 Monate
Alterskohorte $\geq 2 - < 6$ Jahre	n = 66 Altersbereich: 2 bis 6 Jahre	Timolol 0,50 % n = 35 Altersbereich: 2 bis 6 Jahre

<sup>1</sup> gelbildendes Timolol

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-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  $\geq 2$  Jahren wechselten zu einer Fixkombination 2 % Dorzolamid/0,5 % Timolol zweimal/Tag.

Insgesamt ergaben sich in dieser Studie keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken bei pädiatrischen Patienten: Bei ungefähr 26 % (20 % unter Dorzolamid-Monotherapie) der pädiatrischen Patienten wurden arzneimittelbedingte Nebenwirkungen beobachtet. Die meisten davon waren lokale, nicht schwerwiegende Wirkungen auf die Augen wie Augenbrennen und -stechen, Injektion und Augenschmerzen. Bei einem kleinen Prozentsatz (< 4 %) wurden Hornhautödem oder Trübungen beobachtet.

Lokale Reaktionen kamen bei der Vergleichssubstanz ähnlich häufig vor. In den Daten nach Markteinführung wurde über metabolische Azidose insbesondere bei sehr jungen Patienten mit Unreife/Beeinträchtigung der Nieren berichtet.

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Gegensatz zur oralen Gabe 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-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 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 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 Plasma-Proteinbindung (ca. 33 %) auf und wird größtenteils unverändert im Urin ausgeschie-

den; 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 praktisch weder freier Wirkstoff noch Metabolit 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.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wichtigsten Befunde in Tierstudien, die nach oral verabreichtem Dorzolamidhydrochlorid beobachtet wurden, beruhten auf der pharmakologischen Wirkung der systemischen Carboanhydrasehemmung. Einige dieser Befunde waren Spezies-spezifisch und/oder waren die Folge von einer metabolischen Azidose. Bei Kaninchen wurden bei materno-toxischen Dosen, die mit einer metabolischen Azidose einhergingen, Missbildungen der Wirbelkörper beobachtet.

In klinischen Studien wurden bei den Patienten keine Anzeichen einer metabolischen Azidose oder von Serum-Elektrolytverschiebungen beobachtet, die auf eine systemische Carboanhydrasehemmung 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

Mannitol (Ph.Eur.)  
Natriumcitrat 2 H<sub>2</sub>O  
Hyetellose  
Benzalkoniumchlorid  
Natriumhydroxid 1 N (zur pH-Wert-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen: 4 Wochen

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen  
für die Aufbewahrung**

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Weiße Flasche aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) mit einer weißen Verschlusskappe aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE).

*Dorzolamid-ratiopharm® 20 mg/ml Augentropfen* ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

- 1 × 5 ml (eine Flasche mit 5 ml)
- 3 × 5 ml (drei 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(N)**

70943.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG  
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
21. April 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
22. Januar 2014

**10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt