

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Dorzotim Sandoz Augentropfen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoffe: Dorzolamid und Timolol

1 ml Augentropfen enthält 20 mg Dorzolamid (als Hydrochlorid) und 5 mg Timolol (als Maleat).

Sonstiger Bestandteil: 0,075 mg/ml Benzalkoniumchlorid

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen

Dorzotim Sandoz ist eine farblose bis leicht gelbliche, viskose Lösung.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Dorzotim Sandoz 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 2-mal täglich 1 Tropfen Dorzotim Sandoz in den Bindehautsack jeden erkrankten Auges.

Wird ein weiteres topisches Arzneimittel am Auge angewendet, sollte Dorzotim Sandoz und das andere Arzneimittel in einem Abstand von mindestens 10 Minuten appliziert werden.

Weitere Informationen siehe Abschnitt 6.6.

Anwendung bei Kindern

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

Dorzotim Sandoz ist kontraindiziert bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- reaktiver Atemwegserkrankung wie Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese sowie schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
- Sinusbradykardie, AV-Block II. oder III. Grades, symptomatischer Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock
- schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) oder hyperchlorämischer Azidose.

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 applizierte Ophthalmika kann dieses Arzneimittel systemisch aufgenommen werden. Der Wirkstoff Timolol ist ein Betablocker. Daher können bei topischer Anwendung dieselben Nebenwirkungen wie unter systemischer Therapie mit Betablockern auftreten, einschließlich Verschlechterung einer Prinzmetal-Angina, Verschlechterung von schweren peripheren und zentralen Durchblutungsstörungen und Hypotonie.

Wegen des Wirkstoffs Timolol sollte eine Herzinsuffizienz vor Therapiebeginn mit Dorzotim Sandoz angemessen behandelt werden. Bei Patienten mit schwerer Herzerkrankung in der Anamnese ist auf Anzeichen einer Herzinsuffizienz zu achten und die Herzfrequenz zu kontrollieren.

Nach Anwendung von Timololmaleat wurde über respiratorische und kardiale Reaktionen berichtet, bis hin zu Todesfällen bei Asthmatikern aufgrund von Bronchospasmus und selten bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

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. Der Wirkstoff Dorzolamid ist ein Sulfonamid. Daher können bei topischer Anwendung dieselben Nebenwirkungen wie unter systemischer Therapie mit Sulfonamiden auftreten.

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 Dorzotim Sandoz 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 die wiederholte zufällige, diagnostische oder therapeutische Exposition gegenüber solchen Allergenen reagieren. Diese Patienten sprechen möglicherweise nicht auf die übliche Epinephrindosis zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen an.

Begleittherapie

Die zusätzliche Gabe folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen:

- Dorzolamid und orale Carboanhydrasehemmer
- topische Betarezeptorenblocker

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

Die Therapie mit Betablockern kann bestimmte Symptome einer Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Hypoglykämie verschleiern.

Die Therapie mit Betablockern kann bestimmte Symptome 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-Haushalts unter der Therapie mit der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol beobachtet wurden, wurde selten über Urolithiasis berichtet. Da Dorzotim Sandoz 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 Dorzotim Sandoz bestehen.

Sonstiges

Die Therapie von Patienten mit akutem Winkelblockglaukom erfordert außer augeninnendrucksenkenden Medikamenten zusätzliche therapeutische Maßnahmen. Die fixe Kombination von Dorzolamid und Timolol wurde 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. 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.

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.

Die Anwendung von Dorzotim Sandoz kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung von Dorzotim Sandoz zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Verwendung von Kontaktlinsen

Dorzotim Sandoz enthält als 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.

Pädiatrische Patienten

Siehe Abschnitt 5.1.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gezielte Studien hinsichtlich Wechselwirkungen wurden mit der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol nicht durchgeführt.

Eine verstärkte systemische Betablockade (z. B. verminderte Herzfrequenz) wurde während der gleichzeitigen Behandlung mit Chinidin und Timolol berichtet, möglicherweise, weil Chinidin die Metabolisierung von Timolol über das P450-Enzym CYP 2D6 hemmt.

Der Wirkstoff Dorzolamid in Dorzotim Sandoz ist ein Carboanhydrasehemmer, der, obwohl lokal appliziert, systemisch aufgenommen wird. In klinischen Studien traten keine Störungen des Säure-Basen-Haushalts unter Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen auf. Solche Störungen wurden jedoch bei Gabe von oralen Carboanhydrasehemmern berichtet und führten in einigen Fällen zu Wechselwirkungen (z. B. toxische Wirkung unter hochdosierter Therapie mit Salicylaten). Daher sollte die Möglichkeit solcher Wechselwirkungen bei Patienten, die Dorzotim Sandoz erhalten, berücksichtigt werden.

Obwohl Dorzotim Sandoz allein nur geringe oder keine Wirkung auf die Pupillenweite hat, wurde gelegentlich über eine Mydriasis bei gleichzeitiger Anwendung von Timololmaleat-Augentropfen und Epinephrin 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.

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 jedoch zu einer Wirkungsverstärkung und zur Auslösung einer Hypotonie und/oder einer deutlichen Bradykardie kommen, wenn Timololmaleat-Augentropfen zusammen mit oralen Calciumkanalblockern, katecholaminspeicherentleerenden Medikamenten oder Betarezeptorenblockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika, Narkotika und Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern verabreicht werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden keine Untersuchungen bei Schwangeren durchgeführt. Bei Kaninchen wurden bei Gabe von Dorzolamid in maternotoxischen Dosen in Verbindung mit einer metabolischen Azidose Missbildungen der Wirbelkörper beobachtet.

Dorzotim Sandoz sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet 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. Timolol ist in der Muttermilch nachweisbar.

Dorzotim Sandoz sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Dorzotim Sandoz hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Mögliche Nebenwirkungen wie verschwommenes Sehen können bei einigen Patienten die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurden keine für die fixe Kombination von Dorzolamid und Timolol spezifischen Nebenwirkungen beobachtet. Die Nebenwirkungen beschränkten sich auf die schon vorher unter Dorzolamidhydrochlorid und/oder Timololmaleat berichteten Reaktionen. Generell waren die häufigen Nebenwirkungen nur leicht ausgeprägt und führten nicht zu einem Behandlungsabbruch.

Im Rahmen von klinischen Studien wurden 1035 Patienten mit der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol behandelt. Ungefähr 2,4% aller Patienten brachen die Behandlung mit der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol 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).

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

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10000 bis < 1/1000)

Sehr selten (< 1/10000)

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Timololmaleat-Augentropfen

Selten: systemischer Lupus erythematoses

Erkrankungen des Nervensystems

Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen

Häufig: Kopfschmerzen*

Selten: Schwindel*, Parästhesien*

Timololmaleat-Augentropfen

Häufig: Kopfschmerzen*

Gelegentlich: Schwindel*

Selten: Schlaflosigkeit*, Gedächtnisverlust, Parästhesien*, Verstärkung der objektiven und subjektiven Symptome einer Myasthenia gravis, zerebrovaskulärer Insult*

Psychiatrische Erkrankungen

Timololmaleat-Augentropfen

Gelegentlich: Depressionen*

Selten: Alpträume*, Verminderung der Libido*

Augenerkrankungen

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 fistulierender Operation)*

Timololmaleat-Augentropfen

Häufig: Verstärkung der subjektiven und objektiven Symptome von Reizerscheinungen an den Augen einschließlich Blepharitis*, Keratitis*, herabgesetzte Hornhautsensibilität und trockene Augen*

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

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

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinth

Timololmaleat-Augentropfen

Selten: Tinnitus*

Herzkrankungen

Timololmaleat-Augentropfen

Gelegentlich: Bradykardie*, Synkope*

Selten: Palpitationen*, Ödem*, Arrhythmie*, Herzblock*, Herzstillstand*

Gefäßerkrankungen

Selten: Hypotonie*, Schmerzen im Brustbereich*, kongestive Herzinsuffizienz*, zerebrale Ischämie, Claudicatio, Raynaud-Syndrom*, kalte Hände und Füße*

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Sinusitis

Selten: Kurzatmigkeit, respiratorische Insuffizienz, Rhinitis

Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen

Selten: Epistaxis*

Timololmaleat-Augentropfen

Gelegentlich: Dyspnoe*

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Geschmacksstörungen

Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen

Häufig: Übelkeit*

Selten: Reizung im Rachenbereich, Mundtrockenheit*

Timololmaleat-Augentropfen

Gelegentlich: Übelkeit*, Dyspepsie*

Selten: Diarrhö, Mundtrockenheit*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Kontaktdermatitis

Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen

Selten: Exanthem*

Timololmaleat-Augentropfen

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Urolithiasis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Timololmaleat-Augentropfen

Selten: Peyronie-Krankheit*

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: subjektive und objektive Symptome von systemischen allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Exanthem, Anaphylaxie, Bronchospasmus

Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen

Häufig: Asthenie/Müdigkeit*

Timololmaleat-Augentropfen

Gelegentlich: Asthenie/Müdigkeit*

* Diese Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung auch unter der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol beobachtet.

Laborbefunde

Die fixe Kombination von Dorzolamid und Timolol wurde in klinischen Studien nicht mit klinisch relevanten Elektrolytstörungen in Verbindung gebracht.

4.9 Überdosierung

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

Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Serum-Elektrolyt-Spiegel (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: Ophthalmologika-Betablocker – Timolol, Kombinationen

ATC-Code: S01ED51

Wirkungsmechanismus

Dorzotim Sandoz 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. Timololmaleat ist ein nichtselektiver Betarezeptorenblocker. Der genaue Wirkungsmechanismus, über den Timololmaleat den Augeninnendruck senkt, ist derzeit noch nicht bekannt, obwohl eine Fluoreszeinstudie sowie tonographische Studien vermuten lassen, dass die Wirkung in erster Linie auf einer Verminderung der Kammerwasserproduktion beruht. In einigen Studien wurde jedoch eine leichte Verbesserung des Kammerwasserabflusses festgestellt. Der kombinierte Effekt dieser beiden Wirkstoffe führt zu einer zusätzlichen Senkung des Augeninnendrucks verglichen mit der Verabreichung nur eines Bestandteils.

Nach topischer Applikation senkt Dorzotim Sandoz 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. Dorzotim Sandoz 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.

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, 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 oder eines Wechsels 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-Haushalts oder die für oral verabreichte Carboanhydrasehemmer charakteristischen Elektrolytverschiebungen.

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. 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 ein-

zigen 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 in erster Linie an CA-I bindet. Dorzolamid weist eine mäßige Plasma-Proteinbindung (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. 4 Monaten.

Nach oraler Gabe von Dorzolamid zur Stimulation 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

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. Darüber hinaus wurden in Tieren 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 Dorzotim Sandoz keine bedeutsamen Sicherheitsrisiken für die Anwendung beim Menschen zu erwarten.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Hyetellose
Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)
Natriumcitrat 2 H₂O
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch des Behälters sollte Dorzotim Sandoz nicht länger als 4 Wochen verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

LDPE-Flasche mit LDPE-Tropfeinsatz und HDPE-Schraubkappe

Dorzotim Sandoz Augentropfen ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:
1 × 5 ml [N 1](#), 3 × 5 ml [N 2](#) und 6 × 5 ml [N 3](#) Augentropfen

Es wurden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Spitze des Tropfers nicht mit dem Auge oder der Umgebung des Auges in Berührung kommen darf.

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 Lösungen sein.

Die Patienten sollten über die korrekte Handhabung der Dorzotim Sandoz Augentropfen informiert werden.

Hinweise für die Anwendung:

Bitte befolgen Sie diese Anweisungen sorgfältig bei der Anwendung von Dorzotim Sandoz Augentropfen. Es wird empfohlen, vor dem Einbringen von Augentropfen die Hände zu waschen.

1. Sie dürfen die Flasche nicht verwenden, wenn der Originalverschluss am Flaschenhals vor der ersten Anwendung aufgebrochen ist.
2. Zum Öffnen der Flasche drehen Sie die Kappe, bis der Originalverschluss aufbricht.
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, 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 angeordnet, wiederholen Sie die Schritte 3 und 4 am anderen Auge.

6. Verschließen Sie die Flasche durch Festdrehen der Kappe direkt nach der Anwendung und legen Sie die Flasche wieder in den Umkarton zurück.

7. Die speziell entwickelte Tropferspitze gibt einen genau abgemessenen Tropfen ab; vergrößern Sie deshalb nicht die Öffnung der Tropferspitze.

7. Inhaber der Zulassung

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
83607 Holzkirchen
E-Mail: info@sandoz.com

8. Zulassungsnummer

79118.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

25. März 2010

10. Stand der Information

April 2010

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin