



Dorzolamid HEXAL® comp

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dorzolamid HEXAL® comp 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

Wirkstoffe: Dorzolamid und Timolol

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen

Isotone, gepufferte, leicht viskose, wässrige Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dorzolamid HEXAL 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 und Art der Anwendung

Die Dosierung beträgt 2-mal täglich 1 Tropfen Dorzolamid HEXAL comp in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.

Wird ein weiteres topisches Arzneimittel am Auge angewendet, sollten Dorzolamid HEXAL comp und das andere Arzneimittel in einem Abstand von mindestens 10 Minuten appliziert werden.

Weitere Informationen siehe Abschnitt 6.6.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht nachgewiesen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Dorzolamid HEXAL comp ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, oder gegen Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- reaktiver Atemwegserkrankung wie Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese sowie schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung.

- Sinusbradykardie, Sinusknotensyndrom, SA-Block (sinuatrialer Block), AV-Block II. oder III. Grades ohne Schrittmacher-Kontrolle, symptomatischer Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock.
- schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder hyperchlorämischer Azidose.

Die oben genannten Angaben beziehen sich auf die einzelnen Wirkstoffe und sind nicht auf die Kombination beschränkt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiovaskuläre Reaktionen/Atemwegsreaktionen

Wie andere topisch applizierte Ophthalmika wird Timolol systemisch aufgenommen. Aufgrund des Beta-Rezeptorenblocker-Bestandteils Timolol können dieselben kardiovaskulären, pulmonalen oder anderen unerwünschten Reaktionen wie unter systemischer Therapie mit Betablockern auftreten. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen nach topischer Anwendung am Auge ist geringer als die nach systemischer Anwendung. Hinweise zur Verringerung der systemischen Resorption siehe unter Abschnitt 6.6.

Herzerkrankungen

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronarer Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzversagen) und gleichzeitiger blutdrucksenkender Therapie mit Betablockern sollten sorgfältig untersucht werden, wobei eine Therapie mit anderen Wirkstoffen zu erwägen ist. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sollten auf Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen und auf Nebenwirkungen hin beobachtet werden.

Aufgrund der negativen Auswirkungen auf die Überleitungszeit sollten Betablocker nur mit Vorsicht an Patienten mit einer Erregungsleitungsstörung des Herzens (AV-Block, atrioventrikulärer Block I. Grades) gegeben werden.

Gefäßerkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen (z. B. schweren Formen der Raynaud-Krankheit oder des Raynaud-Syndroms) sind mit Vorsicht zu behandeln.

Atemwegserkrankungen

Bei Patienten mit Asthma wurde nach der Anwendung einiger ophthalmischer Betablocker über Reaktionen an den Atemwegen einschließlich Tod infolge von Bronchospasmus berichtet.

Bei Patienten mit leichter/mäßiger chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease,

COPD) sollte Dorzolamid/Timolol mit Vorsicht und nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt.

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 besitzt eine Sulfonamidgruppe. Daher können bei topischer Anwendung dieselben Nebenwirkungen wie unter systemischer Therapie mit Sulfonamiden auftreten, einschließlich schwerwiegender Reaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse. Wenn Anzeichen schwerwiegender Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, ist dieses Arzneimittel abzusetzen.

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

Anaphylaktische Reaktionen

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

Begleittherapie

Die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Betablockade können potenziert werden, wenn Timolol zusätzlich zu einem systemischen Betablocker angewendet wird. Das Ansprechen dieser Patienten ist sorgfältig zu überwachen. Die Anwendung von zwei topischen Betablockern 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.



Dorzolamid HEXAL® comp

Zusätzliche Wirkungen einer Betablockade

Hypoglykämie/Diabetes

Betablocker sind bei Patienten mit einem Risiko für spontane Hypoglykämien oder bei Patienten mit einem labilen Diabetes mellitus mit Vorsicht einzusetzen, da Betablocker Zeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie verschleiern können.

Betablocker können ebenfalls die 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.

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 betaagonistische Wirkungen z. B. von Adrenalin/Epinephrin blockieren. Der Anästhesist sollte über die Therapie des Patienten mit Timolol informiert werden.

Zusätzliche Wirkungen einer Carboanhydrasehemmung

Die Therapie mit oralen Carboanhydrasehemmern wurde mit einer Urolithiasis als Folge von Störungen des Säure-Basen-Haushalts, 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 Dorzolamid HEXAL 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 HEXAL comp bestehen.

Sonstiges

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

Während der Anwendung von Dorzolamid wurde über Hornhautödeme und irreversible Hornhautdekompensation 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 Dorzolamid HEXAL comp solchen Patienten verordnet wird, sind Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

Nach fistulierenden Operationen wurde bei Anwendung von Arzneimitteln, die die Kammerwasserproduktion hemmen (wie z. B. Timolol, Acetazolamid), 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 Augennendruckes beobachtet.

Die Anwendung von Dorzolamid HEXAL comp kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung des Arzneimittels Dorzolamid HEXAL comp zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Verwendung von Kontaktlinsen

Dorzolamid HEXAL comp enthält als Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid, das Irritationen am Auge hervorrufen kann. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen. Benzalkoniumchlorid kann zur Verfärbung weicher Kontaktlinsen führen.

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 5.1.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gezielte Studien hinsichtlich Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden mit der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol nicht 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, Kalziumkanalblocker, Diuretika, nicht steroidale Antiphlogistika einschließlich Acetylsalicylsäure sowie Hormone (z. B. Östrogen, Insulin, Thyroxin).

Es kann zu einer Wirkungsverstärkung und damit zu einer Hypotonie und/oder einer deutlichen Bradykardie kommen, wenn Timololmaleat-Augentropfen zusammen

mit oralen Kalziumkanalblockern, Katecholaminspeicher-entleerenden Arzneimitteln oder Betarezeptorenblockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika, Guanethidin, Narkotika und Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern angewendet werden.

Eine verstärkte systemische Betablockade (z. B. verminderte Herzfrequenz, Depressionen) wurde während der gleichzeitigen Behandlung mit CYP 2D6-Hemmern (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

Der Wirkstoff Dorzolamid in Dorzolamid HEXAL comp ist ein Carboanhydrasehemmer und wird trotz Anwendung am Auge systemisch aufgenommen. In klinischen Studien wurden Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen nicht mit Störungen des Säure-Basen-Haushalts in Verbindung gebracht. Diese Störungen wurden jedoch bei Anwendung oraler Carboanhydrasehemmer beobachtet und führten in einigen Fällen zu Interaktionen (z. B. Toxizität assoziiert mit Hochdosis-Salicylat Therapie). Daher sollte die Möglichkeit solcher Interaktionen bei Patienten, die mit Dorzolamid HEXAL comp behandelt werden, bedacht werden.

Obwohl Dorzolamid/Timolol allein nur geringe oder keine Wirkung auf die Pupillenweite hat, wurde gelegentlich über eine Mydriasis bei gleichzeitiger Anwendung von Betablocker-Augentropfen und Adrenalin (Epinephrin) berichtet.

Betablocker können die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika verstärken.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Dorzolamid HEXAL comp sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Dorzolamid

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

Timolol

Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Timolol bei schwangeren Frauen vor. Timolol sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist. Hinweise zur Verringerung der systemischen Resorption siehe unter Abschnitt 4.2.



Dorzolamid HEXAL® comp

Epidemiologische Studien zeigten keine Missbildungen, aber ein Risiko für eine intrauterine Wachstumsverzögerung, wenn Betablocker oral gegeben wurden. Zusätzlich wurden Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atemnot und Hypoglykämie) bei den Neugeborenen beobachtet, wenn die Betablocker bis zur Geburt angewendet wurden.

Wenn dieses Arzneimittel 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 beobachtet. Betablocker gehen in die Muttermilch über. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass bei therapeutischen Dosen von Timolol-Augentropfen ausreichende Mengen in die Muttermilch übergehen, um klinische Symptome einer Betablockade beim Säugling hervorzurufen. Hinweise zur Verringerung der systemischen Resorption siehe im Abschnitt 6.6. 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 verschwommenes Sehen können bei einigen Patienten die Fahrtüchtigkeit und/oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien entsprachen die unter der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol beobachteten Nebenwirkungen denen, die schon vorher unter Dorzolamidhydrochlorid und/oder Timololmaleat berichtet worden waren. Im Rahmen von klinischen Studien wurden 1035 Patienten 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).

Wie andere lokal am Auge angewendete Arzneimittel wird Timolol systemisch aufgenommen. Dabei kann es zu ähnlichen Nebenwirkungen wie unter systemischer Therapie mit Betablockern kommen. Die Häufigkeit systemischer Nebenwirkungen nach topischer Anwendung am Auge ist geringer als die nach systemischer Anwendung.

Die folgenden **Nebenwirkungen** (siehe **Tabelle auf Seite 4 und 5**) wurden unter der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol oder einem ihrer Bestandteile entweder in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet.

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 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 Betarezeptorblockern gesehen wurden, führten, wie z. B. Schwindel, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Bradykardie, Bronchospasmus und Herzstillstand. Die häufigsten 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.

Therapie

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: Glaukommittel und Miotika, Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, Timolol, Kombinationen
ATC-Code: S01E D51

Wirkungsmechanismus

Dorzolamid HEXAL comp 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 Betarezeptorblocker. 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 verglichen mit der Verabreichung nur eines Bestandteils.

Nach topischer Applikation senkt Dorzolamid HEXAL comp den erhöhten Augeninnendruck, unabhängig davon, ob ein Glaukom besteht oder nicht. Der erhöhte Augeninnendruck ist ein Hauptrisikofaktor bei der Entstehung einer Sehnervschädigung und des glaukomatösen Gesichtsfeldverlusts. Dorzolamid HEXAL comp senkt den intraokularen Druck ohne die üblichen Nebenwirkungen von Miotika wie Nachtblindheit, Akkommodationsspasmus und Pupillenverengung.



Dorzolamid HEXAL® comp

Tabelle Nebenwirkungen

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufigkeit				
	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)	Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems				subjektive und objektive Symptome von systemischen allergischen Reaktionen einschließlich Angio- ödem, Urtikaria, Pruritus, Exanthem*, lokalisiertem und generalisiertem Exanthem**, Anaphy- laxie	Pruritus**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Hypoglykämie**
Psychiatrische Erkrankungen			Depression**	Schlaflosigkeit**, Alpträume**, Gedäch- tnisverlust**	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindel**, Synkope**	Schwindel*, Parästhesie, Verstärkung der objektiven und subjektiven Symptome einer Myasthenia gravis**, Verminderung der Libido**, zerebrovas- kulärer Insult**, zerebrale Ischämie**	
Augenerkrankungen	Brennen und Stechen	konjunktivale Injektion, verschwommenes Sehen, Hornhauterosion, Jucken der Augen, Tränen, Lidentzündung*, Lidreizung*, subjektive und objektive Sympto- me von Reizerschei- nungen an den Augen einschließlich Blephari- tis**, Keratitis**, herabgesetzte Hornhautsensibilität** und trockene Augen**	Iridozyklitis**, Sehstö- rungen einschließlich Refraktionsänderungen (in einigen Fällen aufgrund des Absetzens einer Miotikatherapie)**	Reizungen z. B. Rötung*, Schmerzen*, Krustenbildung an den Augenlidern*, transitorische Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete)*, Hornhautödem*, okulä- re Hypotonie*, Aderhautabhebung (nach fistulierender Operation)*, Ptosis**, Diplopie**, Aderhaut- abhebung (nach fistulierender Opera- tion)** (siehe Abschnitt 4.4)	Jucken**, Tränen**, Rötung**, verschwom- menes Sehen**, Hornhauterosion**, Fremdkörpergefühl im Auge*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Tinnitus**	
Herzkrankungen			Bradykardie**	Schmerzen im Brustbereich**, Palpitationen**, Ödem**, Arrhythmie**, Herzin- suffizienz**, Herzstill- stand**, Herzblock**	AV-Block**, Herz- muskelschwäche**
Gefäßerkrankungen				Hypotonie**, Claudica- tio**, Raynaud-Syn- drom**, kalte Hände und Füße**	



Dorzolamid HEXAL® comp

Fortsetzung Tabelle Nebenwirkungen

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufigkeit				
	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)	Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Sinusitis	Dyspnoe**	Kurzatmigkeit, respiratorische Insuffizienz, Rhinitis, selten Bronchospasmus (vorwiegend bei Patienten mit bereits bestehender bronchospastischer Erkrankung**), respiratorische Insuffizienz**, Husten**, Epistaxis*	Dyspnoe*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Geschmacksirritation	Übelkeit*	Übelkeit**, Dyspepsie**	Reizung im Rachenbereich*, trockener Mund, Diarrhö**	Geschmacksirritation**, Bauchschmerzen**, Erbrechen**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Exanthem*, Alopezie**, psoriasiformes Exanthem** oder Verschlechterung einer Psoriasis**	Hautausschlag**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Systemischer Lupus erythematodes**	Myalgie**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Urolithiasis		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Peyronie-Krankheit**, Abnahme der Libido**	sexuelle Dysfunktion**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie/Müdigkeit*	Asthenie/Müdigkeit**		

* Nebenwirkungen Dorzolamid-Augentropfen
 ** Nebenwirkungen Timolol-Augentropfen

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 Hypertonie 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 einge-

stellt 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%igen 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



Dorzolamid HEXAL® comp

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 abschlossen und 11 Patienten die Therapie aufgrund einer Operation oder eines Wechsels der Medikation abbrechen, 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 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 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 (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.

Dorzolamid

In Kaninchen, welchen maternal-toxische Dosen von Dorzolamid verabreicht wurden, was mit metabolischer Azidose assoziiert ist, wurden Fehlbildungen der Wirkbelkörper beobachtet.

Timolol

Tierstudien zeigten keine teratogenen Effekte.

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 Dorzolamid HEXAL comp keine bedeutsamen Sicherheitsrisiken für die Anwendung beim Menschen zu erwarten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Hyetellose

Mannitol (Ph.Eur.)
Natriumcitrat (Ph.Eur.)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch 28 Tage haltbar.

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

Weißer LDPE DROP-TAINER® Flasche mit LDPE-Tropfeinsatz und blauem Schraubverschluss aus Polypropylen.

Dorzolamid HEXAL comp ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:
1 x 5 ml, 3 x 5 ml, 6 x 5 ml und 1 x 10 ml Augentropfen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Hinweise für die Anwendung

Zur genauen Dosierung wurde die DROP-TAINER®-Flasche entwickelt. Bevor Sie die DROP-TAINER®-Flasche anwenden, lesen Sie die Anwendungshinweise vollständig durch.

1. Wenn Sie weitere Augentropfen/-salben anwenden, lassen Sie zwischen der Anwendung von Dorzolamid HEXAL comp und dem anderen Arzneimittel mindestens 10 Minuten vergehen.
2. Waschen Sie Ihre Hände vor jeder Anwendung.
3. Vor dem ersten Öffnen der Flasche prüfen Sie, ob der Originalverschluss am Flaschenhals unversehrt ist.
4. Drehen Sie den Verschluss, bis der Anbruchschutzring bricht.
5. Schütteln Sie die Flasche vor jeder Anwendung und entfernen Sie die Verschlusskappe.
6. Drehen Sie die Flasche um und halten Sie sie zwischen Daumen und Mittelfinger, die Fingerspitzen sind auf Sie gerichtet.



Dorzolamid HEXAL® comp

7. Beugen Sie Ihren Kopf zurück und bringen Sie die Flasche über das zu behandelnde Auge.
8. Ziehen Sie das Augenlid vorsichtig mit einem Finger der anderen Hand nach unten, bis ein Spalt zwischen Lid und Auge entsteht. Berühren Sie nicht das Auge mit der Tropferspitze.
9. Durch sanften Druck des Zeigefingers auf den Flaschenboden löst sich jeweils ein Tropfen des Arzneimittels. Drücken Sie die Flasche nicht zusammen. Belassen Sie Ihren Kopf in dieser Position und schließen Sie die Augen, damit das Arzneimittel vom Auge aufgenommen werden kann.
10. Wenn Sie die Tropfen an beiden Augen anwenden sollen, wiederholen Sie die Schritte 6–9 am anderen Auge.
11. Verschließen Sie die Flasche sofort nach Gebrauch wieder fest.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

79117.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. März 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. März 2018

10. STAND DER INFORMATION

April 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig