



Dimaz 20 mg/ml Augentropfen, Lösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dimaz 20 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 20 mg Dorzolamid (entsprechend 22,26 mg Dorzolamidhydrochlorid).

Jeder Tropfen (ca. 35 µl) enthält 0,70 mg Dorzolamid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung
Farblose, transparente, viskose Lösung.

pH – Wert: 5,0–6,0
Osmolalität: 260–310 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dimaz ist indiziert zur Behandlung von erhöhtem Augeninnendruck bei:

- okulärer Hypertension,
- Offenwinkelglaukom,
- Pseudoexfoliationsglaukom.

Dimaz wird eingesetzt als Zusatztherapie zu Betablocker oder als Monotherapie bei Patienten, die auf Betablocker nicht ansprechen oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bei Anwendung als Monotherapie beträgt die Dosierung 3 × täglich einen Tropfen Dorzolamid in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.

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

Wenn von einem anderen Antiglaukomatoseum auf Dorzolamid umgestellt wird, sollte dieses Arzneimittel noch einen Tag lang in der adäquaten Dosierung verabreicht, dann abgesetzt und am nächsten Tag die Behandlung mit Dorzolamid begonnen werden.

Werden mehrere topische Augenarzneimittel angewendet, sollten diese Arzneimittel in einem Abstand von mindestens 10 Minuten appliziert werden. Augensalbe sollte als Letztes angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.
Dimaz ist eine sterile Lösung, die keine Konservierungsstoffe enthält.

Vor der Anwendung der Augentropfen:

- Wenn die Augentropfen zum ersten Mal angewendet werden, sollte der Patient, bevor er einen Tropfen in das Auge abgibt,

zunächst die Verwendung der Tropfflasche üben, indem er diese langsam zusammendrückt, um einen Tropfen vom Auge weg in die Luft abzugeben.

- Wenn der Patient sicher ist, dass er jeweils einen Tropfen abgeben kann, soll er die Position wählen, die für ihn zum Eintropfen der Tropfen am bequemsten ist (der Patient kann sich hinsetzen, sich auf den Rücken legen oder vor einem Spiegel stehen).

Hinweise zur Anwendung:

1. Der Patient sollte angewiesen werden, sich vor der Anwendung dieses Arzneimittels sorgfältig die Hände zu waschen.
2. Wenn die Verpackung oder Flasche beschädigt ist, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.
3. Wenn das Arzneimittel zum ersten Mal angewendet wird, sollte die Kappe erst abgeschraubt werden, nachdem sichergestellt wurde, dass der Sicherungsring an der Kappe nicht gebrochen ist. Beim Öffnen ist ein leichter Widerstand zu spüren, bis der manipulationssichere Ring bricht.
4. Wenn der manipulationssichere Ring lose ist, sollte er weggeworfen werden, da er ins Auge fallen und Verletzungen verursachen kann.
5. Der Patient sollte angewiesen werden seinen Kopf nach hinten zu neigen und das untere Augenlid vorsichtig nach unten zu ziehen, um eine Tasche zwischen Auge und Augenlid zu bilden. Der Kontakt zwischen der Flaschenspitze und Auge, Augenlidern oder Fingern sollte vermieden werden, um eine Kontamination der Lösung zu vermeiden.
6. Ein Tropfen sollte durch langsames Drücken auf die Flasche in die Lidtasche getropft werden. Hierzu ist der Patient anzuweisen, die Flasche leicht in der Mitte zusammenzudrücken und einen Tropfen in sein Auge fallen zu lassen. Zwischen dem Zusammendrücken und dem Lösen eines Tropfens kann es einige Sekunden dauern. Der Patient sollte nicht zu fest drücken, wenn er sich nicht sicher ist, wie dieses Arzneimittel anzuwenden ist. Er sollte einen Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal fragen.
7. Anschließend sollte der Patient das Auge schließen und den Tränenkanal für ca. 2 Minuten durch Drücken eines Fingers gegen den inneren Augenwinkel komprimieren. Dies kann verhindern, dass das Arzneimittel in den restlichen Körper aufgenommen wird.
8. Sofern für beide Augen angezeigt, sind die Schritte 5, 6 und 7 am anderen Auge zu wiederholen.
9. Nach Gebrauch und vor dem Wiederschließen sollte die Flasche einmal nach unten geschüttelt werden, ohne die Tropferspitze zu berühren, um eventuelle Flüssigkeitsreste an der Spitze zu entfernen. Dies ist notwendig, um die Abgabe nachfolgender Tropfen zu gewährleisten. Nach der Anwendung die Flasche verschließen.

Wenn ein Tropfen das Auge verfehlt, ist der Vorgang zu wiederholen.

Durch das Abdrücken des Tränenkanals oder das Schließen des Augenlides für 2 Minuten wird die systemische Resorption verringert. Dies kann zu einem Rückgang der systemischen Nebenwirkungen und einem Anstieg der lokalen Arzneimittelwirkung führen.

4.3 Gegenanzeigen

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 hyperchlorämischer 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 angewendet werden.

Die Therapie von Patienten mit akutem Winkelblockglaukom erfordert außer Augeninnendruck senkenden Arzneimitteln zusätzliche therapeutische Maßnahmen. Dorzolamid wurde bei Patienten mit akutem Winkelblockglaukom nicht geprüft.

Dorzolamid besitzt eine Sulfonamidogruppe, die auch bei Sulfonamiden vorkommt, und wird, obwohl topisch appliziert, systemisch resorbiert. Daher können bei topischer Anwendung dieselben Nebenwirkungen wie unter systemischer Anwendung von Sulfonamiden auftreten, auch schwerwiegende Reaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse. Wenn Anzeichen schwerwiegender Reaktionen oder Überempfindlichkeit auftreten, ist das Arzneimittel 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

Carboanhydrasehemmer wird nicht empfohlen.

Bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Hornhautdefekten und/oder intraokularer Operation in der Anamnese wurde über Hornhautödem und irreversible Hornhautdekomensationen während der Anwendung von Dorzolamid (mit Konservierungsstoffen) 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.

Verwendung von Kontaktlinsen

Dimaz wurde bei Patienten mit Kontaktlinsen nicht untersucht. Die Patienten sollten angewiesen werden, vor der Anwendung des Arzneimittels die Kontaktlinsen aus dem Auge zu entfernen und mindestens 15 Minuten zu warten, bevor sie die Kontaktlinsen wieder einsetzen.

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 Nutzen-Risiko-Verhältnisses erhalten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Dorzolamid durchgeführt.

In klinischen Studien wurde Dorzolamid gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln ohne Auftreten von Wechselwirkungen angewendet:

- Timolol-Augentropfen,
- Betaxolol-Augentropfen,
- Systemischen Arzneimitteln einschließlich ACE-Hemmern, Kalziumkanalblocker, Diuretika, nicht-steroidale Antiphlogistika einschließlich Acetylsalicylsäure sowie Hormonen (z. B. Östrogen, Insulin, Thyroxin).

Die Wechselwirkungen von Dorzolamid mit Miotika sowie adrenergen Agonisten während der Glaukomtherapie wurde nicht vollständig untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dorzolamid darf während der Schwangerschaft nicht angewandt werden. Es liegen keine oder nur begrenzte Daten über die Anwendung von Dorzolamid bei schwangeren Frauen vor. Bei Kaninchen führte Dorzolamid unter maternal toxischen Dosen zu teratogenen Effekten (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid bzw. die Metaboliten beim Menschen in die Mutter-

milch übertreten. Die verfügbaren pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus Tierversuchen haben einen Übergang von Dorzolamid bzw. den Metaboliten in die Muttermilch gezeigt. Es muss entschieden werden, ob abgestellt wird oder die Therapie mit Dimaz unterbrochen oder beendet wird, wobei der Vorteil des Stillens für das Kind gegen den Nutzen der Therapie für die Frau abgewogen werden muss. Ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind kann nicht ausgeschlossen werden.

Fertilität

Daten aus Tierversuchen lassen nicht darauf schließen, dass die Behandlung mit Dorzolamid Einfluss auf die Fertilität von Männern oder Frauen hat.

Es liegen keine Daten vom Menschen vor.

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 und Sehstörungen können die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

In einer doppelblinden, aktiv-kontrollierten (Dorzolamid im Mehrdosenbehältnis) zweiphasigen multizentrischen Cross-Over-Studie mit multiplen Dosen war das Sicherheitsprofil von Dorzolamid ohne Konservierungsmittel dem von Dorzolamid im Mehrdosenbehältnis mit Konservierungsmittel ähnlich.

Dorzolamid (mit Konservierungsmittel) 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 arzneimittelbedingte Nebenwirkungen am Auge, insbesondere Konjunktivitis und Reaktionen am Augenlid, die häufigste Ursache eines Therapieabbruchs bei ca. 3% der Patienten.

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

[Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$; $< 1/100$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)]

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen.

Selten: Schwindel, Parästhesien.

Augenerkrankungen:

Sehr häufig: Brennen und Stechen.

Häufig: Oberflächliche punktförmige Keratitis, Tränen, Konjunktivitis, Augenlidentzündung, Jucken der Augen, Augenlidreizung, verschwommenes Sehen.

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.

Nicht bekannt: Fremdkörpergefühl im Auge.

Herzerkrankungen:

Nicht bekannt: Palpitationen, Tachykardie.

Gefäßerkrankungen:

Nicht bekannt: Hypertonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Selten: Nasenbluten.

Nicht bekannt: Kurzatmigkeit.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit, bitterer Geschmack.

Selten: Reizung im Rachenbereich, trockener Mund.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Selten: Harnsteinbildung.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden im Anwendungsbereich:

Häufig: Schwäche/Fatigue.

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

Untersuchungen:

Dorzolamid wurde nicht mit klinisch relevanten Elektrolytstörungen 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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Symptome

Folgendes wurde bei oraler Einnahme berichtet: 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 zentrale Nervensystem 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

Wirkmechanismus

Die Carboanhydrase (CA) ist ein Enzym, das in vielen Körpergeweben einschließlich des Auges 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.

Dimaz 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 Akkomodationsspasmus. Dorzolamid hat eine sehr geringe bzw. keine Wirkung auf die Herzfrequenz oder den Blutdruck.

Topisch angewandte Betablocker senken ebenfalls den Augeninnendruck durch Verringerung der Kammerwasserbildung, jedoch über einen anderen Wirkungsmechanismus. Studien haben gezeigt, dass durch die Anwendung 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 dreimal täglicher Gabe (Augeninnendruck-Ausgangswert ≥ 23 mmHg) oder als Zusatztherapie zu topischen Betablockern bei zweimal täglicher Gabe (Augeninnendruck-Ausgangswert ≥ 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. Bei Anwendung als Zusatztherapie zu topischen Betablockern war die zusätzliche Augeninnendrucksenkung von Dorzolamid vergleichbar mit Pilocarpin 2 % viermal täglich.

In einer doppelblinden, aktiv kontrollierten (Dorzolamid mit Konservierungsmittel), zweiphasigen multizentrischen Crossover-Studie mit multiplen Dosen bei 152 Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck (Ausgangswert Augeninnendruck ≥ 22 mmHg) in einem oder beiden Augen, hatte Dorzolamid ohne Konservierungsmittel eine IOD-senkende Wirkung, die der von Dorzolamid mit Konservierungsmittel gleichwertig war. Das Sicherheitsprofil von Dorzolamid ohne Konservierungsmittel war ähnlich dem von Dorzolamid mit Konservierungsmittel.

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 Anwendung 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:

Siehe Tabelle

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 ≥ 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 Hornhautödeme oder Trübungen beobachtet. Lokale Reaktionen kamen bei der Vergleichssubstanz ähnlich häufig vor. In den Daten nach Markt-

einführung 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 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.

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

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 artspezifisch und/oder die Folge einer metabolischen Azidose. Bei Kaninchen wurden bei Anwendung maternal toxischer Dosen, in Verbindung mit einer metabolischen Azidose, Missbildungen der Wirbelkörper beobachtet.

Bei säugenden Ratten wurde eine reduzierte Gewichtszunahme der Nachkommen beobachtet.

Bei männlichen und weiblichen Ratten, denen vor und während der Paarung Dorzolamid verabreicht wurde, wurde keine nachteilige Wirkung auf die Fertilität beobachtet.

In klinischen Studien entwickelten die Patienten weder Anzeichen einer metabolischen Azidose noch Veränderungen der Serumelektrolyte, die auf eine systemische Carboanhydrasehemmung hinweisen würden. Daher ist nicht zu erwarten, dass die in Tierstudien erfassten Wirkungen auch bei Patienten unter therapeutischen Dosen von Dorzolamid beobachtet werden könnten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hyetellose
Mannitol
Natriumcitrat
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Flasche mit 5 ml
Nach dem ersten Öffnen: 60 Tage.

Flasche mit 10 ml
Nach dem ersten Öffnen: 90 Tage.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.4.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nach dem Öffnen nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Packung besteht aus einer weißen LDPE-Flasche (5 ml, 11 ml) mit einem Mehrfachdosis-HDPE-Tropfapplikator. Dieser verhindert eine Kontamination des Inhalts durch ein Silikonventilsystem, das den Lufrücklauf in die Flasche filtert. Des Weiteren einem manipulationssicheren HDPE-Schraubverschluss und einem Karton.

1 × 5 ml, 3 × 5 ml, 1 × 10 ml, 2 × 10 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TRB Chemedica AG
Otto-Lilienthal-Ring 26
85622 Feldkirchen, Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2205242.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

20.12.2021

10. STAND DER INFORMATION

05.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt