

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Dorzo plus T STADA® 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Augentropfen enthält 20 mg Dorzolamid als Dorzolamidhydrochlorid und 5 mg Timolol als Timololmaleat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Augentropfen enthält 0,075 mg Benzalkoniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen
Klare, leicht visköse, farblose wässrige Lösung.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Dorzo plus T STADA® 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 Dorzo plus T STADA® in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.

Durch nasolakrimale Okklusion oder Schließen der Augenlider für 2 Minuten wird die systemische Resorption reduziert. Dadurch kann es zu einer Verringerung von systemischen Nebenwirkungen und zu einer Verstärkung der lokalen Wirkung kommen.

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

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, vor der Anwendung die Hände zu waschen und darauf zu achten, dass die Tropferspitze des Behältnisses nicht mit dem Auge oder der Umgebung des Auges in Berührung kommt.

Um eine korrekte Dosierung sicherzustellen, darf die Öffnung der Tropferspitze nicht vergrößert werden.

Die Patienten sind auch darauf hinzuweisen, 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 sind über die korrekte Handhabung von Dorzo plus T STADA® Augentropfen zu informieren.

Art der Anwendung

1. Vergewissern Sie sich vor der ersten Anwendung des Medikaments, dass

- der Sicherheitsstreifen am Flaschenhals unversehrt ist. Ein Spalt zwischen Flasche und Schraubkappe ist bei ungeöffneter Tropfflasche normal.
- 2. Schrauben Sie die Schraubkappe ab.
- 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 sie leicht zusammen, 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 direkt nach der Anwendung wieder mit der Schraubkappe und legen Sie die Flasche wieder in den Umkarton zurück.

Pädiatrische Patienten

Die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten wurde noch nicht nachgewiesen.

Die Sicherheit bei pädiatrischen Patienten unter 2 Jahren ist nicht nachgewiesen. (Informationen zur Sicherheit bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren bis unter 6 Jahren siehe Abschnitt 5.1).

4.3 Gegenanzeigen

Dorzolamid/Timolol ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- reaktiver Atemwegserkrankung, einschließlich Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese sowie schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialem Block, nicht durch Schrittmacher kontrolliertem 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

Wie andere topisch applizierte Ophthalmika kann auch Dorzolamid/Timolol systemisch resorbiert werden. Wegen der beta-adrenergen Komponente Timolol können die gleichen kardiovaskulären, pulmonalen und anderen Nebenwirkungen auftreten wie bei systemischen Betablockern. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen ist nach topischer Anwendung am Auge niedriger als nach systemischer Anwendung. Zu einer Reduktion der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Herzkrankungen

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzversagen) und Hypotonie sollte die Therapie mit Betablockern kritisch abgewogen und eine Therapie mit

anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sollten auf Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen und auf Nebenwirkungen hin überwacht werden.

Aufgrund ihrer negativen Auswirkung auf die Überleitungszeit sollten Betablocker bei Patienten mit Herzblock ersten Grades nur mit Vorsicht angewendet werden.

Nach Anwendung von Timololmaleat wurde über kardiale Reaktionen berichtet, einschließlich seltener Todesfälle im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz.

Gefäßerkrankungen

Bei der Behandlung von Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen (d.h. schweren Formen des Raynaud-Syndroms) ist Vorsicht geboten.

Atemwegserkrankungen

Nach Anwendung einiger Betablocker am Auge wurde über respiratorische Reaktionen berichtet, einschließlich Todesfällen aufgrund von Bronchospasmus bei Asthmatikern.

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

Leberfunktionsstörung

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

Anaphylaktische Reaktionen

Patienten, bei denen anamnestisch eine Atopie oder eine schwere anaphylaktische Reaktion auf verschiedene Allergene bekannt ist, können unter Betablockergabe heftiger als normal auf die wiederholte Exposition gegenüber solchen Allergenen reagieren und sprechen möglicherweise nicht auf die übliche Adrenalin-Dosis 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

Hypoglykämie/Diabetes

Bei Patienten mit spontaner Hypoglykämie oder labilem Diabetes sollten Betablocker nur mit Vorsicht angewendet werden, da diese die Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können.

Betablocker können auch die Symptome einer Hyperthyreose verschleiern. Das abrupte Absetzen einer Betablockertherapie kann eine Verschlimmerung der Symptome herbeiführen.

Die Therapie mit Betablockern kann die Symptome einer Myasthenia gravis verstärken.

Andere Betablocker

Die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Betablockade können bei Verabreichung von Timolol an Patienten, die bereits einen systemischen Betablocker erhalten, potenziert werden. Die Reaktion dieser Patienten ist sorgfältig zu überwachen. Die Anwendung von zwei topischen Betablockern oder zwei topischen Prostaglandinen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Zusätzliche Wirkungen einer Carboanhydrasehemmung

Die Therapie mit oralen Carboanhydrasehemmern wurde mit einer Urolithiasis als Folge von Störungen des Säure-Basen-Haushaltes, insbesondere bei Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen, in Zusammenhang gebracht. Obwohl keine Störungen des Säure-Basen-Haushaltes unter der Therapie mit Dorzolamid/Timolol beobachtet wurden, wurde selten über Urolithiasis berichtet. Da Dorzolamid/Timolol 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/Timolol bestehen.

Sonstiges

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

Hornhauterkrankungen

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. Am Auge angewandte Betablocker können zu trockenen Augen führen. Patienten mit Hornhauterkrankungen sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Choroidea-Ablösung

Über Fälle von Choroidea-Ablösung wurde bei Verabreichung von Wirkstoffen, die die

Bildung von Kammerwasser unterdrücken (z.B. Timolol, Acetazolamid), nach Filtrationseingriffen 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.

Anästhesie bei Operationen

Beta-blockierende Ophthalmika können die systemischen beta-agonistischen Wirkungen von z.B. Adrenalin blockieren. Wenn der Patient mit Timolol behandelt wird, ist der Anästhesist hierüber zu informieren.

Die Anwendung von Dorzolamid/Timolol kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Dorzolamid/Timolol als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 5.1.

Verwendung von Kontaktlinsen

Dorzo plus T STADA® enthält das 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gezielte Studien hinsichtlich von Wechselwirkungen wurden mit Dorzolamid/Timolol nicht durchgeführt.

In klinischen Studien wurden Dorzolamid/Timolol-Augentropfen 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).

Wenn Betablocker als Lösung zur Anwendung am Auge gleichzeitig mit oralen Calciumkanalblockern, Betablockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika, Guanethidin und Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern verabreicht werden, besteht die Möglichkeit additiver Wirkungen, die zu Hypotonie und/oder ausgeprägter Bradykardie führen können.

Eine verstärkte systemische Betablockade (z.B. verminderte Herzfrequenz, Depression) wurde während der gleichzeitigen Behandlung mit CYP2D6-Hemmstoffen (z.B. Chinidin, SSRI [wie Fluoxetin, Paroxetin]) und Timolol berichtet.

Der Bestandteil Dorzolamid in Dorzolamid/Timolol 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 Dorzolamid/Timolol erhalten, berücksichtigt werden.

Gelegentlich wurde über eine Mydriasis infolge einer gleichzeitigen Anwendung von Betablockern am Auge und Adrenalin (Epinaphrin) 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dorzolamid/Timolol darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Dorzolamid

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

Timolol

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Timolol bei Schwangeren vor. Timolol darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Zur Reduktion der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

In epidemiologischen Studien zeigten sich nach oraler Verabreichung von Betablockern keine teratogenen Wirkungen, aber ein Risiko für eine intrauterine Wachstumsverzögerung. Darüber hinaus wurden beim Neugeborenen Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z.B. Bradykardie, Hypotonie, Atemnot und Hypoglykämie) beobachtet, wenn Betablocker bis zur Entbindung verabreicht wurden. Wenn Dorzolamid/Timolol bis zur Geburt angewendet wurde, muss das Neugeborene in den ersten Lebenstagen sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid in die Muttermilch übertritt. Bei säugenden Ratten, die Dorzolamid erhielten, wurde bei der Nachkommenschaft eine Verringerung der Körpergewichtszunahme beobachtet.

Betablocker werden in die Muttermilch ausgeschieden. Allerdings ist es unter Anwendung therapeutischer Dosen von Timolol in Augentropfen unwahrscheinlich, dass eine ausreichende Menge in der Muttermilch auftritt, um beim Säugling klinische Symptome einer Beta-Blockade auszulösen. Zur Re-

duktion der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Dorzolamid/Timolol darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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 Verschwommensehen können bei einigen Patienten die Fahrtüchtigkeit und/oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurden keine spezifischen Nebenwirkungen für Dorzolamid/Timolol 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 einer Behandlungsabbruch.

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

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nach abschätzbar).

Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen

Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen:

Häufig: Kopfschmerzen*.
Selten: Schwindel*, Parästhesien*.

Timololmaleat-Augentropfen:

Häufig: Kopfschmerzen*.
Gelegentlich: Schwindel*, Depression*.
Selten: Schlaflosigkeit*, Alpträume*, Gedächtnisverlust, Parästhesien*, Verstärkung der objektiven und subjektiven Symptome einer Myasthenia gravis, Verminderung der Libido*, zerebrovaskulärer Insult*.

Augenerkrankungen

Dorzolamid/Timolol:

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

Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen:

Häufig: Lidentzündung*, Lidreizung*.
Gelegentlich: Iridozyklitis*.
Selten: Reizungen einschließlich Rötung*, Schmerzen*, Krustenbildung an den Augen-

lidern*, transitorische Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete), Hornhautödem*, okuläre Hypotonie*, Aderhautabhebung (nach fistulierender Operation)*. Nicht bekannt: Fremdkörpergefühl im Auge.

Timololmaleat-Augentropfen:

Häufig: subjektive und objektive 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 Labyrinths

Timololmaleat-Augentropfen:

Selten: Tinnitus*.

Herz- und Gefäßerkrankungen

Timololmaleat-Augentropfen:

Gelegentlich: Bradykardie*, Synkope*.
Selten: Hypotonie*, Schmerzen im Brustbereich*, Palpitationen*, Ödem*, Arrhythmie*, kongestive Herzinsuffizienz*, Herzblock*, Herzstillstand*, zerebrale Ischämie, Claudicatio, Raynaud-Phänomen*, kalte Hände und Füße*.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Dorzolamid/Timolol:

Häufig: Sinusitis.
Selten: Kurzatmigkeit, respiratorische Insuffizienz, Rhinitis.

Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen:

Selten: Epistaxis*.
Nicht bekannt: Dyspnoe.

Timololmaleat-Augentropfen:

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Dorzolamid/Timolol:

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

Dorzolamid/Timolol:

Selten: Kontaktdermatitis.

Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen:

Selten: Exanthem*.

Timololmaleat-Augentropfen:

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Timololmaleat-Augentropfen:

Selten: systemischer Lupus erythematoses.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Dorzolamid/Timolol:
Gelegentlich: Urolithiasis.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Timololmaleat-Augentropfen:

Selten: Peyronie-Krankheit*.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Dorzolamid/Timolol:

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

Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen:

Häufig: Asthenie/Fatigue*.

Timololmaleat-Augentropfen:

Gelegentlich: Asthenie/Fatigue*

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

Laborbefunde

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

Timolol wird, wie auch andere topisch angewendete Ophthalmika, in den systemischen Kreislauf resorbiert, was zu ähnlichen Nebenwirkungen führen kann, wie sie unter systemischen Betablockern beobachtet werden. Die Inzidenz von systemischen Nebenwirkungen ist nach topischer Anwendung am Auge niedriger als nach systemischer Anwendung. Die aufgeführten Nebenwirkungen umfassen Reaktionen, die in der Klasse der ophthalmologischen Betablocker beobachtet wurden.

Zusätzliche Nebenwirkungen wurden unter ophthalmologischen Betablockern beobachtet und können potenziell auch unter Dorzolamid/Timolol auftreten (Häufigkeit nicht bekannt):

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
nicht bekannt: Hypoglykämie.

Herzkrankungen

nicht bekannt: Herzversagen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
nicht bekannt: Abdominalschmerzen, Erbrechen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
nicht bekannt: Myalgie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
nicht bekannt: sexuelle Funktionsstörungen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Es gibt Berichte über versehentliche Überdosierung von Timololmaleat-Augentropfen, die zu ähnlichen systemischen Wirkungen, wie sie bei systemischen Betarezeptorenblockern gesehen wurden, führten, wie z.B. Schwindel, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Bradykardie, Bronchospasmus und Herzstillstand. Die am häufigsten zu erwartenden Zeichen und 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-Elektrolytspiegel (insbesondere Kalium) und der pH-Wert des Blutes sollten überwacht werden. Studien haben ergeben, dass Timolol nicht rasch dialysierbar ist.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel und Miotika, Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, Timolol, Kombinationen
ATC-Code: S01ED51

Wirkungsmechanismus

Dorzo plus T STADA® 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 genau bekannt, obwohl eine Fluoreszeinstudie sowie tonografische Studien vermuten lassen, dass die Wirkung in erster Linie auf einer Verminderung der Kammerwasserproduktion beruht. In einigen Studien

wurde jedoch auch 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/Timolol 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. Dorzolamid/Timolol senkt den intraokularen Druck ohne die üblichen Nebenwirkungen von Miotika wie Nachtblindheit, Akkommodationskrampf und Pupillenverengung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirkungen:

Erwachsene Patienten

Es wurden klinische Studien mit einer Dauer bis zu 15 Monaten durchgeführt, um die augeninnendrucksenkende Wirkung von Dorzolamid/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 von Dorzolamid/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 von Dorzolamid/Timolol 2-mal täglich war vergleichbar mit der gleichzeitigen Behandlung mit Dorzolamid 2-mal täglich und Timolol 2-mal täglich. Die augeninnendrucksenkende Wirkung von Dorzolamid/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 Population

Eine 3-monatige kontrollierte Studie wurde mit dem primären Ziel, die Sicherheit von 2%igem Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen bei Kindern unter 6 Jahren zu dokumentieren, durchgeführt. In dieser Studie erhielten 30 Patienten, die höchstens 6 Jahre, aber mindestens 2 Jahre alt waren und deren Augeninnendruck mit einer Dorzolamid- oder Timolol-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert war, Dorzolamid/Timolol in einer offenen Studienphase. Die Wirksamkeit wurde bei diesen Patienten nicht nachgewiesen. Die 2-mal tägliche Verabreichung von Dorzolamid/Timolol wurde in dieser kleinen Patientengruppe, in der 19 Patienten die Behandlung abgeschlossen und 11 Patienten die Therapie aufgrund einer Operation, eines Wechsels der Medikation oder aus anderen Gründen 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 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 sich 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 Simulation der maximalen systemischen Belastung nach Langzeitanwendung der topischen Form am Auge wurde innerhalb von 13 Wochen ein Gleichgewicht (*Steady State*) erreicht. Im *Steady State* waren weder 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.

Dorzolamid

Bei Kaninchen wurden bei Anwendung maternotoxischer Dosen in Verbindung mit einer metabolischen Azidose Missbildungen der Wirbelkörper beobachtet.

Timolol

Tierstudien zeigten keine teratogenen Effekte.

Darüber hinaus wurden im Tierversuch 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/Timolol keine bedeutsamen Sicherheitsrisiken für die Anwendung beim Menschen zu erwarten.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nach Anbruch: 28 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer opake MDPE-Augentropfenflasche mit versiegelter LDPE-Tropferspitze und HDPE-Schraubdeckel mit Originalitätsverschluss in einer Faltschachtel.

Originalpackung mit 1 × 5-ml-Flasche, 3 × 5-ml-Flasche, 6 × 5-ml-Flasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

STADApHarm GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stada.de

8. Zulassungsnummer

79050.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. Mai 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
24. April 2018

10. Stand der Information

Mai 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin