

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vizidor™ 20 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält Dorzolamidhydrochlorid entsprechend 20 mg Dorzolamid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Klare, farblose, leicht viskose, wässrige Lösung mit einem pH-Wert zwischen 5,0 und 6,0, sowie einer Osmolalität von 270-310 mOsM/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vizidor Augentropfen ist indiziert:

- als Begleittherapie zu Betablockern,
- als Monotherapie bei Patienten, die nicht auf Betablocker reagieren oder bei denen eine Therapie mit Betablockern kontraindiziert ist, zur Behandlung von erhöhtem Augeninnendruck bei:
 - Okulärer Hypertension
 - Weitwinkelglaukom
 - Pseudoexfoliationsglaukom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bei monotherapeutischer Anwendung beträgt die Dosis 3-mal täglich einen Tropfen Dorzolamid in den Bindehautsack des (der) betroffenen Auges (Augen).

Bei Anwendung als Begleittherapie zu einem ophthalmischen Betablocker beträgt die Dosis zweimal täglich einen Tropfen Dorzolamid in den Bindehautsack jedes betroffenen Auges.

Wenn Dorzolamid als Ersatz für ein anderes ophthalmisches Glaukommittel angewandt werden soll, wird das andere Mittel am Vortag der Dorzolamid-Anwendung korrekt dosiert und am Folgetag abgesetzt und durch Dorzolamid ersetzt.

Falls mehr als ein topisches ophthalmisches Arzneimittel angewandt wird, soll zwischen der Anwendung der verschiedenen Mittel mindestens 10 Minuten Abstand eingehalten werden. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie sich vor der Anwendung die Hände waschen müssen und dass die Spitze des Tropfers nicht mit dem Auge oder dessen Umgebung in Berührung kommen darf.

Patienten sind weiterhin darauf hinzuweisen, dass Lösungen zur Anwendung am Auge bei falscher Handhabung durch häufig vorkommende Bakterien, die bekanntermaßen Augenentzündungen

hervorrufen können, kontaminiert werden können. Die Anwendung kontaminierter Lösungen kann zu ernsthaften Augenschäden und daraus resultierend auch zum Sehverlust führen.

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.

Vizidor ist eine sterile Lösung, die kein Konservierungsmittel enthält. Die Lösung im Multidosisbehältnis kann bis zu 28 Tage nach erstmaligem Öffnen zur Behandlung des/der betroffenen Auges/Augen verwendet werden.

Kinder und Jugendliche

Über die 3-mal tägliche Anwendung von Dorzolamid (konservierte Formulierung) bei Kindern stehen limitierte klinische Daten zur Verfügung. (Nähere Hinweise zur Dosierung bei Kindern siehe Abschnitt 5.1.)

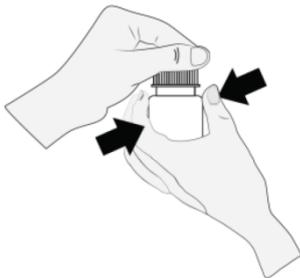
Art der Anwendung

Bevor die Augentropfen eingeträufelt werden:

- Soll der Anwender angewiesen werden die Hände zu waschen, bevor das Fläschchen geöffnet wird.
- Ist dem Anwender mitzuteilen, dass er dieses Arzneimittel nicht anwenden darf, wenn er schon vor dem ersten Öffnen feststellt, dass das Sicherheitssiegel am Flaschenhals bereits gebrochen ist.
- Vor der allerersten Anwendung, bevor ein Tropfen in das Auge eingetropfelt wird, soll der Patient die Handhabung der Tropfflasche einmal üben und durch langsames Drücken der Flasche einen Tropfen in die Luft abgeben – nicht ins Auge.
- Sobald der Patient sicher nur einen Tropfen pro Anwendung abgeben kann, soll der Patient eine für die Anwendung der Augentropfen möglichst bequeme Position einnehmen (der Patient kann sitzen, sich hinlegen oder vor einem Spiegel stehen).

Instillation:

1. Die Flasche soll direkt unterhalb der Kappe gehalten werden. Zum Öffnen der Flasche muss die Kappe gedreht werden. Um eine Kontamination der Lösung zu vermeiden, darf die Tropferspitze der Flasche mit Nichts in Berührung kommen.



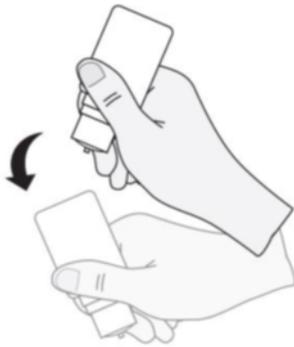
2. Der Patient soll seinen Kopf zurücklegen und die Flasche über das Auge halten.



3. Der Patient soll das Unterlid nach unten ziehen bis eine Tasche zwischen dem Augenlid und dem Auge entsteht und nach oben schauen. Die Flasche soll sanft in der Mitte zusammengedrückt werden und ein Tropfen soll sich lösen und in das Auge des Patienten fallen.

Bitte beachten Sie, dass es zwischen dem Zusammendrücken der Flasche und der Tropfenbildung einige Sekunden Verzögerung geben kann. Die Flasche darf nicht zu stark gedrückt werden.

4. Der Patient soll einen Tropfen in das zu behandelnde Auge bzw. die zu behandelnden Augen geben entsprechend der Anweisung des Arztes. Der Patient soll angewiesen werden einige Male zu blinzeln damit der Tropfen sich verteilen kann und sich Hilfe bei seinem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal zu holen, wenn er sich nicht sicher ist, wie das Medikament anzuwenden ist.
5. Der Patient soll das Auge schließen und mit dem Finger für etwa zwei Minuten auf den inneren Augenwinkel drücken. Das hilft zu verhindern, dass der Tropfen über den Tränenkanal abfließt.
6. Wenn nötig, sind die Anleitungsschritte 2.-5. zu wiederholen, um auch das andere Auge zu behandeln. Dem Patienten soll klar mitgeteilt werden, wenn nur ein Auge behandelt werden soll und auch welches es ist.
7. Nach der Anwendung und vor dem Wiederverschließen soll die Flasche, ohne die Tropferspitze zu berühren, einmal abwärtsgerichtet geschüttelt werden, damit eventuell an der Tropferspitze verbliebene Flüssigkeit entfernt wird. Dies ist notwendig um auch die Abgabe von Tropfen zu einem späteren Zeitpunkt sicherzustellen.



8. Nachdem alle Einzeldosen aufgebraucht sind, wird noch etwas Vizidor in der Flasche verbleiben. Dies muss den Patienten nicht beunruhigen, da die Flasche einen Überschuss an Vizidor enthält. Der Patient erhält die vollständige, vom Arzt verordnete Menge. Es darf nicht versucht werden die nach Beendigung der Behandlung des Patienten noch verbliebene Menge Arzneimittel weiterhin zu nutzen.

Die Patienten dürfen die Augentropfen nicht länger als 28 Tage nach erstmaligem Öffnen der Flasche verwenden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Es gibt keine Studien über die Wirkung von Dorzolamid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) oder hyperchlorämischer Azidose. Da Dorzolamid und dessen Metabolite vornehmlich über die Nieren ausgeschieden werden, ist Dorzolamid für solche Patienten kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es gibt keine Studien über die Wirkung von Dorzolamid bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen. Dorzolamid darf daher bei solchen Patienten mit besonderer Vorsicht angewandt werden.

Die Behandlung von Patienten mit akutem Engwinkelglaukom erfordert neben der Anwendung augeninnendrucksenkender Mittel spezielle therapeutische Eingriffe. Es gibt keine Studien über die Wirkung von Dorzolamid bei Patienten mit akutem Engwinkelglaukom.

Dorzolamid enthält eine Sulfonamidgruppe, die auch in Sulfonamiden vorkommt und auch bei topischer Anwendung systemisch aufgenommen wird. Daher können bei topischer Anwendung dieselben Nebenwirkungen auftreten, die auch Sulfonamiden zugeschrieben werden, einschließlich schwerwiegender Reaktionen wie dem Stevens-Johnson Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse. Falls Anzeichen schwerer Nebenwirkungen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss das Mittel abgesetzt werden.

Die Therapie mit oralen Carboanhydrasehemmern wurde aufgrund von Störungen des Säure-Basen-Haushaltes mit Urolithiasis in Zusammenhang gebracht, besonders bei Patienten, die schon einmal an Nephrolithiasis litten. Obwohl bei der Anwendung von Dorzolamid keine Störungen des Säure-Basen-Haushaltes beobachtet wurden, gibt es selten Berichte über Urolithiasis. Da Dorzolamid ein topischer Carboanhydrasehemmer ist, der systemisch aufgenommen wird, können Patienten, die schon einmal an Nephrolithiasis litten, bei Anwendung von Dorzolamid einem erhöhten Urolithiasisrisiko ausgesetzt sein.

Falls allergische Reaktionen (z. B. Konjunktivitis und Augenlidreaktionen) auftreten, ist eine Absetzung des Mittels zu erwägen.

Es besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit für eine additive Wirkung zusätzlich zur bekannten systemischen Wirkung von Carboanhydrasehemmern bei Patienten, die gleichzeitig Dorzolamid und einen oralen Carboanhydrasehemmer anwenden. Die gleichzeitige Anwendung von Dorzolamid und oralen Carboanhydrasehemmern wird daher nicht empfohlen.

Für Patienten, die bereits chronische Hornhautschäden aufweisen und/oder bei denen bereits ein intraokularer chirurgischer Eingriff stattgefunden hat, gibt es Berichte von Hornhautödemen und irreversiblen Hornhautdekomensationen bei Anwendung von Dorzolamid-Augentropfen (konservierte Formulierung). Topisches Dorzolamid ist daher bei diesen Patienten mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

Nach fistulierenden Operationen wurde bei Anwendung von Arzneimitteln, die die Kammerwasserproduktion hemmen, über Aderhautabhebungen bei gleichzeitiger okulärer Hypotonie berichtet.

Patienten, die bereits einmal allergisch auf Silber reagiert haben, sollen dieses Produkt nicht verwenden, da die abgegebenen Tropfen Spuren von Silber enthalten könnten.

Vizidor wurde nicht bei Patienten untersucht, die Kontaktlinsen tragen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Studien über die Wirkung von Dorzolamid bei Patienten mit einem Gestationsalter von unter 36 Wochen oder einem Alter von unter einer Woche. Bei Patienten mit sehr unreifer Nierenfunktion darf Dorzolamid aufgrund des möglichen Risikos einer metabolischen Azidose nur nach sorgfältiger Abwägung von Risiko und Nutzen angewendet werden.

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 zusammen mit den folgenden systemischen Arzneistoffen angewandt, ohne dass Wechselwirkungen auftraten: Timolol ophthalmische Lösung, Betaxolol ophthalmische Lösung und systemische Medikamente, ACE-Hemmer, Calciumkanalblocker,

Diuretika, nichtsteroidale Antiphlogistika einschließlich Acetylsalicylsäure sowie Hormone (u. a. Östrogen, Insulin, Thyroxin).

Der Zusammenhang zwischen Dorzolamid, Miotika und Adrenorezeptor-Agonisten während der Glaukomtherapie ist bislang nicht vollständig untersucht worden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dorzolamid darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dorzolamid bei Schwangeren vor. Bei Kaninchen hatte Dorzolamid in maternotoxischen Dosen teratogene Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid/Metabolite in die Muttermilch übertritt. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Dorzolamid/Metabolite in die Milch übergehen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Vizidor verzichtet werden soll/die Behandlung mit Vizidor zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Fertilität

Tierdaten deuten nicht auf eine Wirkung der Behandlung mit Dorzolamid auf die männliche und weibliche Fertilität hin. Menschliche Daten fehlen.

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

Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit und zur Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Mögliche Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl und verschwommenes Sehen können zur Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen.

4.8 Nebenwirkungen

In einer multipel dosierten, doppelblinden, mit aktiver Behandlung (Dorzolamid, Multidosis) kontrollierten, 2-phasigen, multiklinischen Crossover Studie war das Sicherheitsprofil von Dorzolamid (unkonserviert) vergleichbar mit dem von Dorzolamid Multidosis.

Dorzolamid Multidosis (konservierte Formulierung) wurde an über 1.400 Personen in kontrollierten und unkontrollierten klinischen Studien getestet. In Langzeitstudien mit 1.108 Patienten, die Dorzolamid Multidosis monotherapeutisch oder mit einem ophthalmischen Betablocker anwandten, waren behandlungsbedingte okuläre Nebenwirkungen, vor allem Konjunktivitis und Augenlidreaktionen, die häufigste Ursache für eine Absetzung der Behandlung bei rund 3 % der Patienten.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden entweder in klinischen Versuchen oder durch Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung festgestellt:

[*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: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).*]

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		Schwindel, Parästhesie	

Augenerkrankungen	Brennen und Stechen	Keratitis superficialis punctata, tränende Augen, Konjunktivitis, Augenlidentzündung, juckende Augen, Augenlidirritationen, verschwommenes Sehen	Iridozyklitis	Irritationen einschließlich Rötung, Schmerzen, verkrustete Augenlider, vorübergehende Myopie (die nach Therapieabbruch wieder verschwand), Hornhautödem, okuläre Hypotonie, Abhebung der Chorioidea nach fistulierenden Operationen	Fremdkörpergefühl im Auge
Herzerkrankungen					Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen					Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Epistaxis	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, bitterer Geschmack im Mund		Rachenirritationen, trockene Kehle	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Kontaktekzeme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Urolithiasis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie/ Müdigkeit		Überempfindlichkeit: Anzeichen und Symptome lokaler Reaktionen (Lidreaktionen) und systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria und Juckreiz, Hautausschlag, selten Bronchospasmus	

Untersuchungen: Es wurde kein Zusammenhang zwischen Dorzolamid und klinisch bedeutsamen Elektrolytstörungen festgestellt.

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es stehen nur begrenzt Informationen über die Überdosierung beim Menschen infolge versehentlicher oder absichtlicher Ingestion von Dorzolamidhydrochlorid zur Verfügung.

Symptome

Nach oraler Ingestion wurde Somnolenz berichtet; nach topischer Anwendung wurden Übelkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Müdigkeit, verändertes Träumen und Dysphagie berichtet.

Behandlung

Die Behandlung muss symptomatisch-unterstützend erfolgen. Es können Elektrolytungleichgewicht und mögliche Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem auftreten, und es kann sich ein azidotischer Zustand einstellen. Serumelektrolytwerte (besonders Kalium) und Blut-pH-Werte müssen überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Carboanhydrase (CA) ist ein in vielen Gewebearten des Körpers, einschließlich des Auges, vorkommendes Enzym. Beim Menschen kommt Carboanhydrase in Form verschiedener Isoenzyme vor; das aktivste davon ist Carboanhydrase II (CA-II), die vor allem in den roten Blutkörperchen (RBCs), aber auch in anderen Gewebearten zu finden ist. Durch Hemmung der Carboanhydrase in den Ziliarfortsätzen des Auges wird die Kammerwasserproduktion gesenkt, was zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) führt.

Vizidor enthält Dorzolamid-Hydrochlorid. Dieses hat eine stark hemmende Wirkung in Bezug auf menschliche Carboanhydrase II. Nach topischer Anwendung am Auge senkt Dorzolamid den erhöhten IOD, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit einem Glaukom besteht oder nicht. Erhöhter IOD ist ein wesentlicher Risikofaktor bei der Pathogenese von Sehnervschädigungen und Einschränkungen des Sichtfeldes. Dorzolamid verursacht keine Verengung der Pupille und senkt den IOD ohne Nebenwirkungen wie Nachtblindheit oder Akkommodationsspasmen. Dorzolamid wirkt sich minimal oder gar nicht auf Puls und Blutdruck aus.

Auch topisch angewandte Betablocker senken die Kammerwasserproduktion und wirken daher ebenfalls IOD-senkend, allerdings liegt bei ihnen ein anderer Wirkmechanismus vor. Studien haben

gezeigt, dass bei Ergänzung eines topischen Betablockers durch Dorzolamid eine zusätzliche IOD-Senkung beobachtet werden kann; dieser Befund steht auch im Einklang mit Berichten über den additiven Effekt von Betablockern und oralen Carboanhydrasehemmern.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erwachsene

Bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertonie wurde die Wirksamkeit von t.i.d. (dreimal täglich) monotherapeutisch angewandtem Dorzolamid (Basis-IOD ≥ 23 mmHg) oder b.i.d. (zweimal täglich) als Begleittherapie angewandtem Dorzolamid (Basis-IOD ≥ 22 mmHg) bei gleichzeitiger Anwendung von Betablockern (Basis-IOD ≥ 22 mmHg) in großen klinischen Studien, die bis zu einem Jahr andauerten, nachgewiesen. Die IOD-senkende Wirkung von monotherapeutisch oder als Begleittherapie angewandtem Dorzolamid wurde über den Verlauf des ganzen Tages hinweg nachgewiesen, und diese Wirkung hielt auch bei langfristiger Anwendung an. Die Wirksamkeit bei langfristiger monotherapeutischer Anwendung war mit Betaxolol vergleichbar und lag nur geringfügig unter der von Timolol. Bei Anwendung als Begleittherapie zusammen mit ophthalmischen Betablockern wies Dorzolamid eine zusätzliche IOD-senkende Wirkung vergleichbar der von Pilocarpin 2 % q.i.d. auf.

In einer multipel dosierten, doppelblinden, gegen aktive-Behandlung (Dorzolamid Multidosis) kontrollierten, 2-periodischen Crossover multiklinischen Studie mit 152 Patienten mit erhöhtem intraokularem Basisdruck (Basisdruck IOP ≥ 22 mm HG) in einem oder beiden Augen, zeigte Dorzolamid unkonserviert einen IOP-senkenden Effekt der vergleichbar mit dem von multidosiertem Dorzolamid war. Das Sicherheitsprofil von Dorzolamid unkonserviert ist vergleichbar mit dem von multidosiertem Dorzolamid.

Kinder und Jugendliche

Um festzustellen, wie sicher Dorzolamid bei topischer Anwendung t.i.d. (dreimal täglich) ist, wurde eine dreimonatige, kontrollierte Doppelblind-Multicenterstudie unter Aktivbehandlung an 184 (bei Dorzolamid 122) pädiatrischen Patienten, die zwischen einer Woche und unter sechs Jahren alt waren und ein Glaukom oder erhöhten IOD (Basis-IOD ≥ 22 mmHg) aufwiesen, durchgeführt. Bei etwa der Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsgruppen wurde ein angeborenes Glaukom diagnostiziert; weitere häufige Krankheitsursachen waren das Sturge-Weber-Syndrom, iridocorneale mesenchymale Dysgenese und Aphakie. Die Verteilung nach Alter und Behandlungsmethoden in der monotherapeutischen Phase war wie folgt:

	Dorzolamid 2 %	Timolol
Altersgruppe < 2 Jahre	n = 56 Altersspanne: 1 bis 23 Monate	Timolol Gellösung 0,25 % n = 27 Altersspanne: 0,25 bis 22 Monate
Altersgruppe ≥ 2 - < 6 Jahre	n = 66 Altersspanne: 2 bis 6 Jahre	Timolol 0,5 % n = 35 Altersspanne: 2 bis 6 Jahre

In beiden Altersgruppen wurden etwa 70 Patienten mindestens 61 Tage lang und rund 50 Patienten 81-100 Tage lang behandelt.

In Fällen, in denen der IOD durch monotherapeutische Behandlung mit Dorzolamid oder Timolol Gellösung nur unzureichend beeinflusst wurde, wurde nach folgendem Schema zu einer Open-Label-Therapie übergegangen: 30 Patienten < 2 Jahren wurden fortan einmal täglich mit Timolol Gellösung 0,25 % und gleichzeitig mit Dorzolamid 2 % t.i.d. behandelt; 30 Patienten ≥ 2 Jahren wurden mit einer festen Kombination aus Dorzolamid 2 % und 0,5 % Timolol b.i.d. (zweimal täglich) behandelt.

Die Studie ergab insgesamt keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken bei pädiatrischen Patienten: Bei rund 26 % (20 % bei Dorzolamid-Monotherapie) der pädiatrischen Patienten wurden behandlungsbedingte Nebenwirkungen beobachtet, mehrheitlich lokale, nicht gravierende okuläre Nebenwirkungen wie brennende und stechende Augen, Injektionen und Augenschmerzen. Bei einem kleinen Prozentsatz, < 4 %, wurden Hornhautödeme oder Trübungen beobachtet. Lokale Reaktionen traten ähnlich häufig auf wie bei Vergleichsgruppen. In Daten aus der Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung wurde von metabolischer Azidose bei sehr jungen Patienten mit unreifer Nierenfunktion/Nierenfunktionsstörungen berichtet.

Den Ergebnissen der Wirksamkeitsstudie bei pädiatrischen Patienten zufolge war der in der Dorzolamid-Gruppe durchschnittlich beobachtete IOD-Rückgang mit dem in der Timolol-Gruppe durchschnittlich beobachteten IOD-Rückgang vergleichbar, auch wenn bei Timolol eine geringfügig bessere Wirkung gemessen wurde. Längerfristige Wirksamkeitsstudien (> 12 Wochen) stehen nicht zur Verfügung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Gegensatz zu oralen Carboanhydrasehemmern kann der Wirkstoff bei der topischen Anwendung von Dorzolamid-Hydrochlorid seine Wirkung schon bei wesentlich niedrigeren Dosen direkt im Auge entfalten, wodurch die systemische Exposition des Patienten sinkt. In klinischen Studien führte dies zu einer Senkung des IOD ohne die für orale Carboanhydrasehemmer charakteristischen Störungen des Säure-Basen-Haushaltes und Elektrolytschwankungen.

Bei topischer Anwendung gelangt Dorzolamid in den systemischen Kreislauf. Zur Einschätzung des Potenzials systemischer Carboanhydrasehemmung nach topischer Anwendung wurden die Wirkstoff- und Metabolitkonzentrationen in den roten Blutkörperchen und im Plasma und die Carboanhydrasehemmung in den roten Blutkörperchen gemessen. Dorzolamid reichert sich bei chronischer Dosierung aufgrund der selektiven Bindung an CA-II in den roten Blutkörperchen an, während im Plasma äußerst niedrige Konzentrationen des freien Wirkstoffs auftreten. Der Ausgangswirkstoff bildet einen einzelnen N-Desethyl-Metaboliten, der CA-II weniger stark hemmt als der Ausgangswirkstoff, allerdings auch ein weniger aktives Isoenzym (CA-I) hemmt. Auch der Metabolit reichert sich in den roten Blutkörperchen an, wo er hauptsächlich Bindungen mit CA-I eingeht. Dorzolamid bindet mäßig an Plasmaproteine (etwa 33 %). Dorzolamid wird hauptsächlich unverändert mit dem Urin ausgeschieden; auch der Metabolit wird mit dem Urin ausgeschieden. Nach Absetzung des Arzneimittels wird Dorzolamid nicht linear aus den roten Blutkörperchen ausgewaschen, was anfangs zu einer rapiden Abnahme der Wirkstoffkonzentration führt. Später verlangsamt sich diese Abnahme, wobei die Halbwertszeit etwa vier Monate beträgt. Bei oraler Verabreichung von Dorzolamid zur Simulation der systemischen Exposition nach langfristiger topischer okulärer Anwendung wurde innerhalb von 13 Wochen der stationäre Zustand erreicht. Im stationären Zustand fand sich praktisch kein freier Wirkstoff oder dessen Metabolit im Plasma; die CA-Hemmung in den roten Blutkörperchen war geringer als für eine pharmazeutische Wirkung auf die Nierenfunktion oder die Atmung voraussichtlich erforderlich. Ähnliche pharmakokinetische Ergebnisse wurden nach chronischer topischer Anwendung von Dorzolamid beobachtet.

Allerdings wiesen einige ältere Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (schätzungsweise CrCl 30-60 ml/min) höhere Metabolitkonzentrationen in den roten Blutkörperchen, aber keine nennenswerten Unterschiede in der Carboanhydrasehemmung auf; klinisch signifikante Nebenwirkungen konnten nicht direkt auf diesen Befund zurückgeführt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Hauptbefunde von Tierversuchen mit oral verabreichtem Dorzolamidhydrochlorid bezogen sich auf die pharmazeutische Wirkung der systemischen Carboanhydrasehemmung. Einige dieser Befunde waren artenspezifisch und/oder auf metabolische Azidose zurückzuführen. Bei Kaninchen mit metabolischer Azidose, denen maternotoxische Dorzolamid-Dosen verabreicht wurden, wurden

Missbildungen der Wirbelkörper beobachtet. Bei säugenden Ratten wurde bei den Jungtieren eine geringere Zunahme des Körpergewichts beobachtet. Bei männlichen und weiblichen Ratten, denen Dorzolamid vor und während der Paarung verabreicht wurde, wurden keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

In klinischen Studien zeigten die Patienten keine Anzeichen von metabolischer Azidose oder Serumelektrolytschwankungen, die auf systemische CA-Hemmung hinweisen. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die in den Tierversuchen beobachteten Effekte auch bei Patienten zu beobachten wären, denen therapeutische Dorzolamid-Dosen verabreicht werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydroxyethylcellulose
Mannitol (E421)
Natriumcitrat Dihydrat
Natriumhydroxid (E524) (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Nach Anbruch kann das Produkt maximal 28 Tage verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Für Lagerhinweise nach erstmaligem Öffnen, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Lösung in einer weißen, opaken LDPE Flasche mit Tropfaufsatz (HDPE und Silikon) mit einer weißen HDPE Kappe.

Packungsgrößen: 1, 3 oder 4 Flaschen in einem Umkarton.

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 für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bausch + Lomb Ireland Limited
3013 Lake Drive

Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.-Nr.: 137277

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. November 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. Juni 2021

10. STAND DER INFORMATION

02.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig