

Dorzolamid-ratiopharm[®] 20 mg/ml Augentropfen

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dorzolamid-ratiopharm[®] 20 mg/ml Augentropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Augentropfen, Lösung (entsprechend 32 Tropfen) enthält 20 mg Dorzolamid (als Dorzolamidhydrochlorid).

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Klare, farblose wässrige Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dorzolamid-ratiopharm[®] ist indiziert

- als Zusatztherapie zu Betablockern
- als Monotherapie bei Patienten, die auf Betablocker nicht ansprechen oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind

zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks bei:

- okulärer Hypertension
- Offenwinkelglaukom
- Pseudoexfoliationsglaukom

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bei Anwendung als Monotherapie beträgt die Dosierung 3 x täglich einen Tropfen *Dorzolamid-ratiopharm[®]* in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.

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

Wenn von einem anderen Antiglaukomatostikum auf *Dorzolamid-ratiopharm[®]* umgestellt wird, sollte dieses Medikament noch einen Tag lang in der adäquaten Dosierung verabreicht, dann abgesetzt und am nächsten Tag die Behandlung mit *Dorzolamid-ratiopharm[®]* begonnen werden.

Werden mehrere topische Augenmedikamente angewandt, sollten die Präparate in einem Abstand von mindestens 10 Minuten appliziert werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihre Hände vor der Anwendung zu waschen, und darauf zu achten, dass die Tropferspitze des Behältnisses nicht mit den Augen oder der Umgebung der Augen in Berührung kommt.

Die Patienten sollten auch darauf hingewiesen werden, dass Augentropfen bei nicht ordnungsgemäßer Handhabung durch übliche 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 Augentropfen sein.

Die Patienten sollten über die korrekte Handhabung der Tropfflasche informiert werden.

Dorzolamid-ratiopharm[®] 20 mg/ml Augentropfen

ratiopharm

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 okulären Anwendung.

Bei nasolakrimaler Okklusion oder Schließen der Augenlider für 2 Minuten ist die systemische Absorption reduziert. Dies kann zu einer Abnahme der systemischen Nebenwirkungen und einer Zunahme der lokalen Wirkung führen.

Gebrauchsanweisung:

1. Zum Öffnen der Flasche schrauben Sie die Kappe auf.
2. Beugen Sie den Kopf nach hinten und ziehen Sie das Unterlid leicht herab, damit sich zwischen Ihrem Augenlid und Ihrem Auge eine Tasche bildet.
3. Kippen Sie die Flasche und drücken Sie leicht auf die Seiten der Flasche, bis ein einzelner Tropfen in das Auge gelangt, wie von Ihrem Arzt angewiesen. Berühren Sie mit der Tropferspitze nicht Ihr Auge oder Augenlid.
4. Schließen Sie Ihr Auge und drücken Sie mit einem Finger auf den inneren Augenwinkel für etwa zwei Minuten. Das hilft zu verhindern, dass das Arzneimittel in den gesamten Organismus gelangt.
5. Falls von Ihrem Arzt angeordnet, wiederholen Sie die Schritte 2 bis 4 am anderen Auge.
6. Setzen Sie die Verschlusskappe wieder auf das Behältnis und verschließen Sie die Flasche fest.
7. Die speziell entwickelte Tropferspitze gibt einen genau abgemessenen Tropfen ab. Vergrößern Sie daher bitte NICHT die Öffnung der Tropferspitze.
8. Der letzte Rest von *Dorzolamid-ratiopharm* ^Ö kann aufgrund der Beschaffenheit der Flasche nicht ausgetropft werden. Dies sollte Sie nicht beunruhigen, da eine Extramenge Lösung hinzugefügt wurde und Ihnen die volle von Ihrem Arzt verschriebene Menge zur Verfügung steht. Versuchen Sie nicht die Restmenge aus dem Behältnis zu entfernen.

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 angewandt werden.

Die Therapie von Patienten mit akutem Winkelblockglaukom erfordert zu den topischen drucksenkenden Medikamenten 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 bei Sulfonamiden auftreten, auch schwerwiegende Reaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse. Wenn Anzeichen schwerwiegender Reaktionen oder Überempfindlichkeit auftreten, ist das Medikament 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 Carboanhydrasehemmern wird nicht empfohlen.

Dorzolamid-ratiopharm[®] 20 mg/ml Augentropfen

ratiopharm

Bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Hornhautdefekten und/oder intraokularer Operation in der Anamnese wurde über Hornhautödeme und irreversible Hornhaut-dekompensationen während der Anwendung von Dorzolamid Augentropfen 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.

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 Risiko-Nutzen-Verhältnisses erhalten.

Sonstige Bestandteile

Benzalkoniumchlorid

Dorzolamid-ratiopharm[®] enthält das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid (siehe Abschnitt 2). Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Sie müssen die Kontaktlinsen vor der Anwendung dieses Arzneimittels entfernen und dürfen sie erst nach 15 Minuten wieder einsetzen.

Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Dorzolamid-ratiopharm[®] sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden. Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gezielte Studien hinsichtlich Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten wurden mit Dorzolamid nicht durchgeführt. In klinischen Studien wurde Dorzolamid gleichzeitig mit den folgenden Medikamenten ohne Auftreten von Wechselwirkungen angewandt: Timolol-Augentropfen, Betaxolol-Augentropfen und systemische Medikamente einschließlich ACE-Hemmer, Kalziumkanalblocker, Diuretika, nicht-steroidale Antiphlogistika einschließlich Acetylsalicylsäure sowie Hormone (z. B. Östrogen, Insulin, Thyroxin).

Das Zusammenwirken von Dorzolamid und Miotika sowie adrenergen Agonisten während der Glaukomtherapie wurde nicht abschließend ausgewertet.

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 maternotoxischen Dosen zu teratogenen Effekten (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid bzw. die Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übertreten. Die verfügbaren pharmacodynamischen/toxikologischen Daten aus Tierversuchen haben einen Übergang von Dorzolamid bzw. den Metaboliten in die Muttermilch gezeigt. Es muss entschieden werden, ob abgestillt wird oder die Therapie mit TRUSOPT unterbrochen oder beendet wird, wobei der Vorteil des Stillens für das Kind gegen den Nutzen der Therapie für die Mutter 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.

Dorzolamid-ratiopharm[®] 20 mg/ml Augentropfen

ratiopharm

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Dorzolamid 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 medikamentbedingte Nebenwirkungen am Auge, insbesondere Konjunktivitis und Reaktionen am Augenlid, die häufigste Ursache eines Therapieabbruchs bei ca. 3 % der Patienten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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 nicht abschätzbar

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

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen
 Selten: Schwindel, Parästhesien

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Brennen und Stechen
 Häufig: Keratitis superficialis punctata, Tränen, Konjunktivitis, Lidentzündung, Jucken der Augen, Lidreizung, 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

Gefäßkrankungen

Nicht bekannt: Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Selten: Epistaxis
 Nicht bekannt: Dyspnoe

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)

Dorzolamid-ratiopharm[®] 20 mg/ml Augentropfen

ratiopharm

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten Urolithiasis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schwäche/Müdigkeit

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 der 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 ZNS 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.

Dorzolamid-ratiopharm[®] 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 Akkommodationsspasmus. Dorzolamid hat eine sehr geringe bzw. keine Wirkung auf die Herzfrequenz oder den Blutdruck.

Topisch verabreichte Betablocker senken ebenfalls den Augeninnendruck durch Verringerung der Kammerwasserproduktion, jedoch über einen anderen Wirkmechanismus.

Studien haben gezeigt, dass durch die Gabe 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.

Dorzolamid-ratiopharm[®] 20 mg/ml Augentropfen

ratiopharm

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 3-mal 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.

Die Wirksamkeit bei langfristiger Monotherapie war vergleichbar mit der von Betaxolol und etwas geringer als bei Timolol. Bei Anwendung als Zusatztherapie zu topischen Betablockern war die zusätzliche Augeninnendrucksenkung von Dorzolamid vergleichbar mit Pilocarpin 2 % 4-mal täglich.

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 Verabreichung 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:

	Dorzolamid 2 %	Timolol
Alterskohorte < 2 Jahre	n = 56 Altersbereich: 1 bis 23 Monate	Timolol ¹ 0,25 % n = 27 Altersbereich: 0,25 bis 22 Monate
Alterskohorte ≥ 2 - < 6 Jahre	n = 66 Altersbereich: 2 bis 6 Jahre	Timolol 0,50 % n = 35 Altersbereich: 2 bis 6 Jahre

¹ gelbildendes Timolol

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 Markteinführung 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.

Dorzolamid-ratiopharm[®] 20 mg/ml Augentropfen

ratiopharm

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.

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 Nieren-

funktion 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 von einer metabolischen Azidose. Bei Kaninchen wurden bei Anwendung maternotoxischer 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 Serum-Elektrolyte, 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

Mannitol (Ph.Eur.)
Natriumcitrat 2 H₂O
Hyetellose
Benzalkoniumchlorid
Natriumhydroxid 1 N (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch sollte die Flasche nicht länger als 28 Tage benutzt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Dorzolamid-ratiopharm[®] 20 mg/ml Augentropfen

ratiopharm

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Flasche aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) mit einer weißen Verschlusskappe aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE)

Dorzolamid-ratiopharm[®] ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

1 x 5 ml (eine Flasche mit 5 ml)

3 x 5 ml (drei Flaschen mit je 5 ml)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

70943.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. April 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Januar 2014

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig