

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Dorzolamid Stulln® 20 mg/ml

Augentropfen, Lösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Lösung enthält: 20 mg Dorzolamid (als Dorzolamidhydrochlorid)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Augentropfen, Lösung

Klare, farblose, leicht visköse, 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**

Dorzolamid Stulln® 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 Stulln® in den Bindehautsack des(der) betroffenen Auges (Augen).

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 Arzneimittel 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, da dies das Auge schädigen könnte.

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.

Dorzolamid Stulln® 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.

Pädiatrische Patienten

Begrenzte klinische Daten bei pädiatrischen Patienten mit Verabreichung von Dorzolamid (konservierte Formulierung) sind für eine dreimal tägliche Anwendung verfügbar. (Informationen zur pädiatrischen Dosierung siehe 5.1)

Art der Anwendung

**Bevor die Augentropfen angewendet werden:**

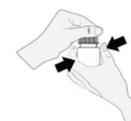
- Ist der Anwender darauf hinzuweisen, dass er die Hände wäscht, bevor er das Fläschchen öffnet
- Ist dem Anwender mitzuteilen, dass er dieses Arzneimittel nicht anwenden darf, wenn er schon vor dem ersten Öffnen feststellt, dass das Sicherheitssiegel am Flaschenhals bereits gebrochen ist.
- Vor der allerersten Anwendung, d.h. bevor ein Tropfen in das Auge eingetroffen wird, soll der Patient die Handhabung der Tropfflasche üben und durch langsames Drücken der Flasche

einen Tropfen abgeben – aber nicht ins Auge

- Sobald der Patient sicher nur einen Tropfen pro Anwendung aus der Flasche 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).

**Eintropfen:**

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 anderem 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 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.

Der Patient soll angewiesen werden sich Hilfe bei seinem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal zu holen, wenn er sich nicht sicher ist, wie das Medikament anzuwenden ist.



4. Der Patient soll den Tränenkanal abdrücken oder das Augenlid für 2 Minuten schließen. Durch das Abdrücken des Tränenkanals oder das Schließen des Augenlids für 2 Minuten wird die systemische Resorption verringert. Dies kann zu einem Rückgang der systemischen Nebenwirkungen und einem Anstieg der lokalen Arzneimittelwirkung führen.

5. Wenn nötig, sind die Anleitungsschritte 2.-4. 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.

6. 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.



7. Am Ende der 28-tägigen Gebrauchsdauer des Arzneimittels, wird noch etwas Dorzolamid Stulln® in der Flasche verbleiben. Es darf nicht versucht werden, die nach Beendigung der Behandlung des Patienten noch verbliebene Menge Arzneimittel weiterhin zu nutzen. Patienten dürfen die Augentropfen nicht länger als 28 Tage nach dem ersten Öffnen der Flasche verwenden.

#### 4.3 Gegenanzeigen

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

Es gibt keine Studien über die Wirkung von Dorzolamid Stulln® bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) oder hyperchlorämischer Azidose. Da Dorzolamid und dessen Metabolite vornehmlich über die Nieren ausgeschieden werden, ist Dorzolamid Stulln® 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 nur 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 vereinzelte 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 Hornhautdekompensationen bei der 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 anwenden, da die abgegebenen Tropfen Spuren von Silber aus dem Behälterverschluss enthalten können.

Dieses Arzneimittel wurde nicht bei Patienten untersucht, die Kontaktlinsen tragen.

#### Pädiatrische Patienten:

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 als ophthalmische Lösung, Betaxolol als ophthalmische Lösung und systemische Arzneimittel wie ACE-Hemmer, Calciumkanalblocker, Diuretika, nichtsteroidale Antiphlogistika einschließlich Acetylsalicylsäure sowie Hormone (z. B. 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 soll nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Es stehen keine oder wenige Daten über die Wirkung von Dorzolamid bei Schwangeren zur Verfügung. Bei Kaninchen hatte Dorzolamid in maternotoxischen Dosen teratogene Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3).

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid bzw. die Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch 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 abgestillt wird oder die Therapie mit Dorzolamid Stulln® Augentropfen 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.

##### Fruchtbarkeit

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

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, gegen aktive-Behandlung (mit Dorzolamid in einem Mehrdosenbehälter) kontrollierten, zwei periodischen multiklinischen Crossover-Studien mit Dorzolamid zeigte sich ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Dorzolamid in unkonservierter Form und von Dorzolamid im Multidosis.

Dorzolamid im Mehrdosenbehälter (konservierte Formulierung) wurde an über 1.400 Personen in kontrollierten und unkontrollierten klinischen Studien getestet. In Langzeitstudien mit 1.108 Patienten, die Dorzolamid in konservierter Form im Mehrdosenbehälter 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: ( $\geq 1/10$ ), Häufig: ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), Gelegentlich: ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ),*

*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, Parästhesie
Augenerkrankungen	
Sehr häufig	Brennen und Stechen
Häufig	Keratitis superficialis punctata, tränende Augen, Konjunktivitis, Augenlidentzündung, juckende Augen, Augenlidirritationen, verschwommenes Sehen
Gelegentlich	Iridozyklitis
Selten	Irritationen einschließlich Rötung, Schmerzen, verkrustete Augenlider, vorübergehende

	Myopie (die nach Therapieabbruch wieder verschwand), Hornhautödem, okuläre Hypotonie, Abhebung der Chorioidea nach fistulierenden Operationen
Nicht bekannt	Fremdkörpergefühl im Auge
Herzerkrankungen	
Nicht bekannt	Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	
Nicht bekannt	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten	Epistaxis
Nicht bekannt	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, bitterer Geschmack im Mund
Selten	Rachenirritationen, trockener Mund
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Selten	Kontaktexzeme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Selten	Urolithiasis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Asthenie/ Müdigkeit
Selten	Überempfindlichkeit: Anzeichen und Symptome lokaler Reaktionen (Lidreaktionen) und systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria und Juckreiz, Hautausschlag, Dyspnoe, Kurzatmigkeit, selten Bronchospasmus

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

#### Pädiatrische Patienten

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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

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

#### Symptome

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

#### 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 entwickeln. 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.

Dorzolamid Stulln® enthält Dorzolamidhydrochlorid. 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 Akkommodationskrämpfe. 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 Patienten

Bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertonie wurde die Wirksamkeit von t.i.d. (dreimal täglich) monotherapeutisch angewandtem Dorzolamid (Basis-IOD  $\geq$  23 mmHg) oder b.i.d. (zweimal täglich) als Begleittherapie angewandtem Dorzolamid (Basis-IOD  $\geq$  22 mmHg) bei gleichzeitiger Anwendung von Betablockern (Basis-IOD  $\geq$  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  $\geq$  22 mm HG) in einem oder beiden Augen, zeigte Dorzolamid unkonserviert einen IOP-senkenden Effekt der vergleichbar mit dem von multidosierten Dorzolamid war. Das Sicherheitsprofil von Dorzolamid unkonserviert ist vergleichbar mit dem von Multidosis Dorzolamid.

##### Pädiatrische Patienten

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  $\geq$  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 $\geq$ 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 täglich mit Timolol Gellösung 0,25 % und gleichzeitig mit Dorzolamid 2 % t.i.d. behandelt; 30 Patienten  $\geq$  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 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 Dorzolamidhydrochlorid 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 eine Abnahme der Gewichtszunahme der Nachkommen beobachtet. Bei männlichen und weiblichen Ratten, denen Dorzolamid vor und während der Paarung verabreicht wurde, wurden keine Nebenwirkungen auf die Fruchtbarkeit 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, Natriumcitratdihydrat, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Nach dem erstmaligen Öffnen maximal 28 Tage verwenden.

### **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, opaquen 11 ml LDPE Flasche mit Novelia Tropfaufsatz (HDPE und Silikon) mit einer weißen HDPE Kappe.

Packungsgrößen: 1 und 3 Flaschen in einem Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pharma Stulln GmbH  
Werksstrasse 3  
92551 Stulln

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

96483.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
19.11.2018

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
29.06.2022

## **10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2022

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig