DorzoComp-Vision® sine 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml enthält 20 mg Dorzolamid (als Dorzolamidhydrochlorid) und 5 mg Timolol (als Timololmaleat).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis
Klare, leicht visköse, farblose bis leicht gelbliche, wässrige Lösung.
pH 5,4 – 5,8. Osmolarität 270 – 325 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

DorzoComp-Vision sine 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

Dosierung

Die Dosierung beträgt 2-mal täglich 1 Tropfen DorzoComp-Vision sine in den Bindehautsack des betroffenen Auges (der betroffenen Augen).
Wird ein weiteres topisches Arzneimittel am Auge angewendet, sollte das andere Arzneimittel in einem Abstand von mindestens 10 Minuten appliziert werden.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist eine sterile Lösung ohne Konservierungsmittel. Die Lösung aus einem Einzeldosisbehältnis ist unmittelbar nach dem Öffnen am betroffenen Auge (an den betroffenen Augen) anzuwenden. Da die Keimfreiheit nach dem Öffnen des jeweiligen Einzeldosisbehältnisses nicht mehr aufrechterhalten werden kann, muss die verbleibende Rest-Lösung direkt nach der Anwendung entsorgt 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 DorzoComp-Vision sine zu informieren.

Hinweise für die Anwendung

1. Öffnen Sie den Beutel, der 5 Einzeldosisbehältnisse enthält. In jedem Beutel ist ein Streifen mit 5 Einzeldosisbehältnissen.
2. Waschen Sie zuerst Ihre Hände und trennen Sie dann ein Einzeldosisbehältnis vom Streifen ab. Entfernen Sie bitte das eventuell seitlich am Einzeldosisbehältnis anhaftende kleine Plastikdreieck und drehen Sie die Spitze des Einzeldosisbehältnisses ab.
3. Beugen Sie den Kopf nach hinten und ziehen Sie das untere Augenlid nach unten, um eine Tasche zwischen Auge und Augenlid zu bilden.
4. Tropfen Sie, wie von Ihrem Arzt verschrieben, einen Tropfen in das betroffene Auge (in die betroffenen Augen). Jedes Einzeldosisbehältnis enthält genügend Lösung für beide Augen.
5. 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.
6. Entsorgen Sie das geöffnete Einzeldosisbehältnis nach der Anwendung, auch wenn es noch Rest-Lösung enthält.
7. Verwahren Sie die restlichen Einzeldosisbehältnisse im Beutel. Die restlichen Einzeldosisbehältnisse müssen innerhalb von 7 Tagen nach dem Öffnen des Beutels verbraucht werden.

3. Darreichungsform

DorzoComp-Vision sine 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, AV-Block II. oder III. Grades ohne Schrittmacherkontrolle. 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 auch andere topisch angewendete Ophthalmika wird Dorzolamid/Timolol systemisch resorbiert. Aufgrund der betaadrenergen Komponente, Timolol, können die gleichen Arten von kardiovaskulären, pulmonalen und anderen unerwünschten Wirkungen beobachtet werden wie unter systemischen Wirkstoffen mit betablockierender Wirkung. Die Inzidenz von systemischen Nebenwirkungen ist nach topischer Anwendung am Auge niedriger als nach systemischer Anwendung. Zu einer Reduktion der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Herzerkrankungen

Die Anwendung von Betablockern muss bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung (z.B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) und Hypotonie kritisch beurteilt werden und es sollte eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen müssen auf Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen und Nebenwirkungen beobachtet werden.

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

Gefäßerkrankungen

Bei der Behandlung von Patienten mit schwerer peripherer Kreislaufstörung/-erkrankung (z.B. schwere Formen von Raynaud-Syndrom oder Raynaud-Krankheit) ist Vorsicht geboten.

Atemwegserkrankungen

Nach Anwendung einiger Betablocker für die Anwendung am Auge wurde über respiratorische Reaktionen berichtet, bis hin zu Todesfällen bei Asthmatikern aufgrund von Bronchospasmus.

Bei Anwendung von DorzoComp-Vision sine bei Patienten mit leichter/mittelschwerer chronisch - obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist Vorsicht geboten. DorzoComp-Vision sine darf nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Andere Betablocker

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

Leberfunktionsstörung

Die fixe Kombination von Dorzolamid und Timolol wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht geprüft und sollte daher bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Anaphylaktische Reaktionen

Wie andere topisch applizierte Ophthalmika kann dieses Arzneimittel systemisch aufgenommen werden.

Dorzolamid: Der Wirkstoff Dorzolamid ist ein Sulfonamid. Daher können bei topischer Anwendung dieselben Nebenwirkungen wie unter systemischer Therapie mit Sulfonamiden auftreten, einschließlich schwerwiegender Reaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse. Wenn Anzeichen schwerwiegender Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, ist dieses Präparat abzusetzen.

Unter Therapie mit der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol wurden ähnliche lokale Nebenwirkungen am Auge beobachtet wie unter Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen. Bei Auftreten solcher Reaktionen sollte ein Abbruch der Therapie mit DorzoComp-Vision sine erwogen werden.

Timolol: Patienten, bei denen anamnestisch eine Atopie oder eine schwere anaphylaktische Reaktion auf verschiedene Allergene bekannt ist, können unter Betablockergabe heftiger als normal auf eine wiederholte Exposition mit 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

Betablocker müssen bei Patienten mit spontanen Hypoglykämien und solchen mit instabilem Diabetes mellitus mit Vorsicht angewendet werden, da sie die Symptome einer akuten Hypoglykämie verschleiern können.

Hyperthyroidismus
Betablocker können darüber hinaus Symptome einer Schilddrüsenüberfunktion verschleiern. Das abrupte Absetzen einer Betablockertherapie kann eine Verschlimmerung der Symptome herbeiführen.
Die Therapie mit Betablockern kann die Symptome einer Myasthenia gravis verstärken.
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 der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol (konservierte Form) beobachtet wurden, wurde selten über Urolithiasis berichtet. Da DorzoComp-Vision sine 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 DorzoComp-Vision sine bestehen.
Sonstiges
Die Therapie von Patienten mit akutem Winkelblockglaukom erfordert außer augeninnendrucksenkenden Medikamenten zusätzliche therapeutische Maßnahmen. Dorzolamid/Timolol-Augentropfen wurden bei Patienten mit akutem Winkelblockglaukom nicht geprüft.
Anästhesien im Rahmen von Operationen
Betablockierende Ophthalmika können die systemischen betaagonistischen Wirkungen von z.B. Adrenalin blockieren. Wenn der Patient mit Timolol behandelt wird, muss der Anästhesist hierüber informiert werden.
Hornhauterkrankungen
Dorzolamid: Während der Anwendung von Dorzolamid wurde über Hornhautödem und irreversible Hornhautdekompensation bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Hornhautdefekten und/oder intraokularer Operation in der Anamnese berichtet. Bei Patienten mit einer niedrigen Anzahl von Endothelzellen besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hornhautödemen. Topisches Dorzolamid sollte bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.
Timolol: Betablocker für die Anwendung am Auge können zu trockenen Augen führen. Bei der Behandlung von Patienten mit Hornhauterkrankung ist Vorsicht geboten.
Aderhautabhebung
Nach fistulierenden Operationen wurde bei Anwendung von Arzneimitteln, die die Kammerwasserproduktion hemmen (z.B. Timolol, Acetazolamid), über Aderhautabhebung 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.
Verwendung von Kontaktlinsen
Es wurden keine Untersuchungen zur Verwendung bei Kontaktlinsenträgern durchgeführt.
Kinder und Jugendliche
Siehe Abschnitt 5.1.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.
In klinischen Studien wurde die fixe Kombination von Dorzolamid und Timolol 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).
Es kann zu einer Wirkungsverstärkung kommen, die zu Hypotonie und/oder deutlicher Bradykardie führt, wenn Betablocker-Augentropfen zusammen mit oralen Calciumkanalblockern, katecholamin - speicherentleerenden Wirkstoffen oder Betarezeptorenblockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika, Guanethidin, Narkotika und Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern verabreicht werden.
Eine verstärkte systemische Betablockade (z.B. verminderte Herzfrequenz, Depression) wurde während der gleichzeitigen Behandlung mit CYP2D6-Hemmstoffen (z.B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.
Der Bestandteil Dorzolamid in DorzoComp-Vision sine 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 DorzoComp-Vision sine erhalten, berücksichtigt werden.
Obwohl Dorzolamid/Timolol Augentropfen (konservierte Form) allein nur geringe oder keine Wirkung auf die Pupillenweite haben, wurde gelegentlich über eine Mydriasis bei gleichzeitiger Anwendung von Betablockern für die Anwendung am Auge und Adrenalin (Epinephrin) 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

DorzoComp-Vision sine 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 hinreichenden Daten für die Verwendung von Timolol bei Schwangeren vor. Timolol darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Zur Reduktion der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Epidemiologische Studien zeigten nach oraler Verabreichung von Betablockern keine malformative Wirkung, 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 verbreicht wurden. Wenn DorzoComp-Vision sine bis zur Geburt angewendet wurde, muss das Neugeborene in den ersten Lebenstagen sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Dorzolamid

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.

Timolol

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 Betablockade auszulösen. Zur Reduktion der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.

Wenn eine Behandlung mit DorzoComp-Vision sine erforderlich ist, wird Stillen nicht empfohlen.

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

Dorzolamid/Timolol wird wie auch andere topisch angewendete Ophthalmika in den systemischen Kreislauf resorbiert, was zu vergleichbaren Nebenwirkungen führen kann, wie sie unter systemischen Wirkstoffen mit betablockierender Wirkung beobachtet werden. Die Inzidenz von systemischen Nebenwirkungen ist nach topischer Anwendung am Auge niedriger als nach systemischer Anwendung. Aufgeführt sind Nebenwirkungen, die in der Klasse der ophthalmologischen Betablocker beobachtet wurden.

In einer klinischen Studie mit Dorzolamid/Timolol Augentropfen, konservierungsmittelfrei, waren die beobachteten Reaktionen konsistent mit denen, die bereits mit Dorzolamid/Timolol Augentropfen (konservierte Form), Dorzolamidhydrochlorid und/oder Timololmaleat berichtet worden waren.

Im Rahmen von klinischen Studien wurden 1.035 Patienten mit der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol (konservierte Form) behandelt. Ungefähr 2,4% aller Patienten brachen die Behandlung mit der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol (konservierte Form) 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 fixe Kombination von Dorzolamid/Timolol, konservierungsmittelfrei, zeigte in einer doppelt verblindeten Vergleichsstudie bei wiederholter Anwendung ein vergleichbares Sicherheitsprofil zur fixen Kombination von Dorzolamid/Timolol, konservierungsmittelhaltig.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol, konservierungsmittelfrei, oder einem ihrer Bestandteile entweder in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet:

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 Immunsystems

Dorzolamid/Timolol Augentropfen, konservierungsmittelfrei

Selten: Anzeichen und Symptome von systemischen allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Hautausschlag, anaphylaktische Reaktionen.

Timololmaleat-Augentropfen

Selten: Anzeichen und Symptome von allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, umschriebener und generalisierter Hautausschlag, anaphylaktische Reaktion.

Nicht bekannt: Pruritus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Timololmaleat-Augentropfen
Nicht bekannt: Hypoglykämie.
Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen
Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen
Häufig: Kopfschmerzen*.
Selten: Schwindel*, Parästhesien*.
Timololmaleat-Augentropfen
Häufig: Kopfschmerzen*.
Gelegentlich: Schwindel*, Syncope*, Depression*.
Selten: Schlaflosigkeit*, Alpträume*, Gedächtnisverlust, Parästhesien*, Verstärkung der Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, zerebrovaskulärer Insult*, zerebrale Ischämie
Augenerkrankungen
Fixe Kombination von Dorzolamid / Timolol Augentropfen, konservierungsmittelfrei
Sehr häufig: Brennen und Stechen.
Häufig: konjunktivale Injektion, Verschwommensehen, Hornhauterosion, Jucken der Augen, Tränen der Augen.
Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen
Häufig: Lidentzündung*, Lidreizung*.
Gelegentlich: Iridozyklitis*.
Selten: Reizungen einschließlich Rötung*, Schmerzen*, Krustenbildung an den Augenlidern*, transitorische Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete), Hornhautödem*, okuläre Hypotonie*, Aderhautabhebung (nach fistulierender Operation)*.
Timololmaleat-Augentropfen
Häufig: Anzeichen und Symptome von Reizerscheinungen an den Augen einschließlich Blepharitis*, Keratitis*, herabgesetzte Hornhautsensibilität, trockene Augen*.
Gelegentlich: Sehstörungen einschließlich Refraktionsänderungen (in einigen Fällen aufgrund des Absetzens einer Miotikatherapie)*.
Selten: Ptosis, Diplopie, Aderhautabhebung nach fistulierender Operation (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)*.
Nicht bekannt: Jucken, Tränen der Augen, Rötung, verschwommenes Sehen, Hornhauterosion.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Timololmaleat-Augentropfen
Selten: Tinnitus*.
Herz- und Gefäßerkrankungen
Timololmaleat-Augentropfen
Gelegentlich: Bradykardie*.
Selten: Hypotonie*, Schmerzen im Brustbereich*, Palpitationen*, Ödeme*, Arrhythmie*, kongestive Herzinsuffizienz*, Herzblock, Herzstillstand*, Claudicatio, Raynaud-Phänomen*, kalte Hände und Füße*.
Nicht bekannt: Atrioventrikularblock, Herzversagen.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Dorzolamid / Timolol Augentropfen, konservierungsmittelfrei
Häufig: Sinusitis.
Selten: Kurzatmigkeit, respiratorische Insuffizienz, Rhinitis, selten Bronchospasmus.
Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen
Selten: Epistaxis*.
Timololmaleat-Augentropfen
Gelegentlich: Dyspnoe*.
Selten: Bronchospasmus (vorwiegend bei Patienten mit bereits bestehender bronchospastischer Erkrankung)*, respiratorische Insuffizienz, Husten*.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Dorzolamid / Timolol Augentropfen, konservierungsmittelfrei
Sehr häufig: Geschmacksstörungen.
Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen
Häufig: Übelkeit*.
Selten: Reizung im Rachenbereich, Mundtrockenheit*.
Timololmaleat-Augentropfen
Gelegentlich: Übelkeit*, Dyspepsie*.
Selten: Diarrhö, Mundtrockenheit*.
Nicht bekannt: Geschmacksstörungen, abdominelle Schmerzen, Erbrechen.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Dorzolamid / Timolol Augentropfen, konservierungsmittelfrei
Selten: Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse.
Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen

Selten: Exanthem*.
Timololmaleat-Augentropfen
Selten: Alopezie*, psoriasiformes Exanthem oder Verschlechterung einer Psoriasis*. Nicht bekannt: Hautausschlag.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Timololmaleat-Augentropfen
Selten: systemischer Lupus erythematodes.
Nicht bekannt: Myalgie.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Dorzolamid / Timolol Augentropfen, konservierungsmittelfrei
Gelegentlich: Urolithiasis.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Timololmaleat-Augentropfen
Selten: Peyronie-Krankheit*, verminderte Libido.
Nicht bekannt: Sexuelle Funktionsstörung.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen
Häufig: Asthenie/Fatigue*.
Timololmaleat-Augentropfen
Gelegentlich: Asthenie/Fatigue*

* Diese Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung auch unter der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol (konservierte Formulierung) beobachtet.

** Über Zusätzliche Nebenwirkungen wurde bei Gabe mit ophthalmischen Beta- Blockern berichtet, diese können gegebenenfalls auch bei der Gabe von DorzoComp-Vision sine auftreten.

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
Für Menschen liegen keine Daten bezüglich Überdosierung nach versehentlicher oder absichtlicher Einnahme der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol (mit oder ohne Konservierungsmittel) vor.
Symptome
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.
Behandlung
Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Serum-Elektrolytspiegel (insbesondere Kalium) und der pH-Wert des Blutes sollten überwacht werden. Studien haben gezeigt, dass Timolol nicht rasch dialysierbar ist

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel und Miotika, Beta-Adrenozeptor- Antagonisten, Timolol, Kombinationen
ATC-Code: S01ED51
Wirkmechanismus
Dorzolamid/ Timolol Augentropfen, konservierungsmittelfrei, enthalten 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 Bikarbonat-Ionen 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 Fluoreszein-Studie sowie tonographische 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 senken Dorzolamid/Timolol Augentropfen, konservierungsmittelfrei, 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 Augentropfen (konservierungsmittelfrei) senken den intraokularen Druck ohne die üblichen Nebenwirkungen von Miotika wie Nachtblindheit, Akkommodationsspasmus und Pupillenverengung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirksamkeit:

Erwachsene Patienten

Es wurden klinische Studien mit einer Dauer bis zu 15 Monaten durchgeführt, um die augeninnendrucksenkende Wirkung der fixen Kombination von Dorzolamid und 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 der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol (konservierte Form) 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 der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol (konservierte Form) 2-mal täglich war vergleichbar mit der gleichzeitigen Behandlung mit Dorzolamid 2-mal täglich und Timolol 2-mal täglich. Die augeninnendrucksenkende Wirkung der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol (konservierte Form) 2-mal täglich konnte bei Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten über den Tag verteilt nachgewiesen werden und dieser Effekt konnte während der Langzeitgabe aufrechterhalten werden.
In einer aktiven behandlungskontrollierten, parallelen, doppelt verblindeten Studie mit 261 Patienten mit erhöhtem Augeninnendruck ≥22 mgHg in einem oder beiden Augen war der Augeninnendruck-senkende Effekt der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol (konservierungsmittelfrei) vergleichbar mit der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol (konservierte Formulierung). Das Sicherheitsprofil der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol (konservierungsmittelfrei) war vergleichbar mit der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol (konservierte Form).

Kinder und Jugendliche

Eine 3-monatige kontrollierte Studie wurde mit dem primären Ziel, die Sicherheit von 2%-igen 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, die fixe Kombination von Dorzolamid und Timolol (konservierte Form) in einer offenen Studienphase. Die Wirksamkeit wurde bei diesen Patienten nicht nachgewiesen. Die 2-mal tägliche Verabreichung der fixen Kombination von Dorzolamid und Timolol (konservierte Form) 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 akti-

ves 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 DorzoComp-Vision sine keine bedeutsamen Sicherheitsrisiken für die Anwendung beim Menschen zu erwarten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E421),
Hydroxyethylcellulose,
Natriumcitrat (E331),
Natriumhydroxid (E524) zur pH-Einstellung,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach dem ersten Öffnen des Beutels: 7 Tage.
Entsorgen Sie alle nicht verwendeten Einzeldosisbehältnisse nach dieser Zeit.
Einzeldosisbehältnisse sind unmittelbar nach der ersten Anwendung zu entsorgen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.
Das Einzeldosisbehältnis im Umkarton und Beutel lagern, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml leicht opake Polyethylen- Einzeldosisbehältnisse in aufreissbaren Aluminiumbeuteln.
Jeder Beutel enthält 5 Einzeldosisbehältnisse mit einem Füllvolumen von je 0,2 ml.

Packungsgrößen

15 x 0,2 ml (3 Beutel mit 5 Einzeldosisbehältnissen)
30 x 0,2 ml (6 Beutel mit 5 Einzeldosisbehältnissen)
60 x 0,2 ml (12 Beutel mit 5 Einzeldosisbehältnissen)
90 x 0,2 ml (18 Beutel mit 5 Einzeldosisbehältnissen)
120 x 0,2 ml (24 Beutel mit 5 Einzeldosisbehältnissen)
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

OmniVision GmbH
Lindbergstraße 9
82178 Puchheim
Deutschland
info@omnivision.de

8. Zulassungsnummer

135195

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

16. Oktober 2013 / 1. Februar 2016

10. Stand der Information

Jänner 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig