

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Dorzolamid STADA® 20 mg/ml Augentropfen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Augentropfen enthält 20 mg Dorzolamid entsprechend 22,3 mg Dorzolamidhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dorzolamid STADA® 20 mg/ml Augentropfen enthält 0,075 mg Benzalkoniumchlorid pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen
Isotonische, gepufferte, leicht visköse, klare, farblose wässrige Lösung.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Dorzolamid STADA® 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 Dosis 3-mal täglich 1 Tropfen Dorzolamid STADA® in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.

Bei Anwendung als Kombinationstherapie mit einem topischen Betablocker beträgt die Dosis 2-mal täglich 1 Tropfen Dorzolamid STADA® in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.

Wenn von einem anderen Antiglaukomatoseum auf Dorzolamid umgestellt wird, sollte dieses Medikament noch einen Tag lang in der adäquaten Dosierung angewendet und dann abgesetzt und am nächsten Tag die Behandlung mit Dorzolamid begonnen werden.

Werden mehrere topische Augenmedikamente angewendet, 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 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 sollten über die korrekte Handhabung des Behältnisses informiert werden.

Art der Anwendung

1. Vergewissern Sie sich vor der ersten Anwendung des Medikaments, dass der Sicherheitsstreifen am Flaschenhals unversehrt ist. Ein Spalt zwischen Flasche und Schraubkappe ist bei ungeöffneter Tropfflasche normal.
2. Schrauben Sie die Schraubkappe ab.
3. Beugen Sie den Kopf nach hinten und ziehen Sie das Unterlid leicht herab, damit sich zwischen Ihrem Augenlid und Ihrem Auge eine Tasche bildet.
4. Kippen Sie die Flasche und drücken Sie sie leicht zusammen, bis ein einzelner Tropfen in das Auge gelangt, wie von Ihrem Arzt verordnet. Berühren Sie mit der Tropferspitze nicht ihr Auge oder Augenlid.
5. Schließen Sie Ihre Augen und drücken Sie mit dem Finger für etwa zwei Minuten auf den inneren Augenwinkel. Das hilft zu verhindern, dass der Tropfen über den Tränenkanal abfließt.
6. Falls von Ihrem Arzt angeordnet, wiederholen Sie die Schritte 3 bis 5 am anderen Auge.
7. Verschließen Sie die Flasche direkt nach der Anwendung wieder mit der Schraubkappe.

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.

Pädiatrische Patienten

Begrenzte Daten stehen über die 3-mal tägliche Anwendung von Dorzolamid bei pädiatrischen Patienten zur Verfügung. (Informationen über Dosierung bei pädiatrischen Patienten siehe Abschnitt 5.1).

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 renal 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 drucksenkenden topischen Medikamenten zusätzliche therapeutische Maßnahmen. Dorzolamid wurde bei Patienten mit akutem Winkelblockglaukom nicht geprüft.

Dorzolamid besitzt eine Sulfonamidgruppe, 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 Carboanhydrasemhemmern wurde mit 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 Dorzolamid beobachtet wurden, wurde selten über Urolithiasis berichtet. Da Dorzolamid ein topischer Carboanhydrasemhemmer 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 Augenlidreaktionen) beobachtet werden, sollte ein Abbruch der Behandlung erwogen werden.

Eine additive Wirkung der bekannten systemischen Wirkungen der Carboanhydrasemhemmung ist bei Patienten, die einen oral applizierten Carboanhydrasemhemmer und Dorzolamid erhalten, möglich. Die gleichzeitige Anwendung von Dorzolamid und oralen Carboanhydrasemhemmern wird nicht empfohlen.

Bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Hornhautdefekten und/oder intraokularer Operation in der Anamnese wurde über Hornhautödeme und irreversible Hornhautdekomensationen während der Anwendung von Dorzolamid 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 Hypotension berichtet.

Pädiatrische Patienten

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

Dorzolamid STADA® enthält Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel. Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.

Benzalkoniumchlorid kann Reizungen am Auge hervorrufen, insbesondere bei trockene-

nen Augen oder Erkrankungen der Hornhaut. Es 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 systemischen Medikamenten einschließlich ACE-Hemmern, Calciumkanalblockern, Diuretika, nichtsteroidalen Antiphlogistika einschließlich Acetylsalicylsäure sowie Hormonen (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 sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet 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 pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus Tierversuchen haben einen Übergang von Dorzolamid bzw. den Metaboliten in die Muttermilch gezeigt. Es muss entschieden werden, ob abgestellt wird oder die Therapie mit Dorzolamid STADA® 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 Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

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 arzneimittelbedingte Nebenwirkungen am Auge, insbesondere Konjunktivitis und Lidreaktionen, die häufigsten Ursachen eines Therapieabbruchs bei ca. 39% der Patienten unter Dorzolamid.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden entweder in klinischen Studien oder nach Markteinführung beobachtet.

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

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen.
Selten: Schwindel, Parästhesien.

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Brennen und Stechen der Augen.
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.

Herzkrankungen

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.
Selten: Reizung im Rachenbereich, trockener Mund.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Urolithiasis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Selten: Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schwäche/Müdigkeit (Fatigue).
Selten: Überempfindlichkeit: Anzeichen und Symptome von lokalen Reaktionen (Reaktionen am Augenlid) und systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria und Pruritus, Exantheme, Kurzatmigkeit/Atemnot, selten Bronchospasmen.

Untersuchungen

Dorzolamid wurde nicht mit klinisch relevanten Elektrolytverschiebungen in Verbindung gebracht.

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
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 (Fatigue), verändertes Träumen und Dysphagie.

Behandlung

Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Es können Elektrolytverschiebungen, Entwicklung einer Azidose und möglicherweise Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem auftreten. Die Serum-Elektrolytspiegel (insbesondere Kalium) und der pH-Wert des Blutes sollten überwacht werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Carboanhydrasehemmer
ATC-Code: S 01 EC 03

Wirkmechanismus

Die Carboanhydrase (CA) ist ein Enzym, das in vielen Körpergeweben einschließlich dem Auge 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 STADA® enthält Dorzolamidhydrochlorid, ein potenter 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. Dorzol-

amid erzeugt keine Pupillenverengung und senkt den intraokularen Druck ohne Nebenwirkungen wie Nachtblindheit und Akkommodationsspasmus. Dorzolamid hat eine sehr geringe bzw. keine Wirkung auf die Pulsfrequenz oder den Blutdruck.

Topisch angewendete 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 den berichteten additiven Wirkungen von Betablockern und oralen Carboanhydrasehemmern überein.

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 2-mal 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 Beta-xolol 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 mit Glaukom oder erhöhtem Augeninnendruck (Augeninnendruck-Ausgangswert ≥ 22 mmHg) im Alter von einer Woche bis zu <6 Jahren zur Beurteilung der Verträglichkeit von Dorzolamid bei 3-mal täglicher topischer Verabreichung durchgeführt. Bei ungefähr der Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsgruppen wurde ein kongenitales Glaukom diagnostiziert, andere häufige Ätiologien waren Sturge-Weber-Syndrom, iridokorneale mesenchymale Dysgenese sowie Aphakie.

In der Monotherapie-Phase war die Verteilung nach Alter und Behandlungen wie folgt: Siehe Tabelle

In beiden Altersgruppen 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% 1-mal/Tag und Dorzolamid 2% 3-mal/Tag;

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

¹ gelbildendes Timolol

30 Patienten ≥ 2 Jahren wechselten zu einer Fixkombination 2% Dorzolamid/ 0,5% Timolol 2-mal/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 und 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 Dorzolamidgruppe der mittleren Abnahme des Augeninnendrucks der Timololgruppe 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 wesentlich niedrigeren Dosen und daher geringerer systemischer Belastung.

In klinischen Studien führte dies zu einer Augeninnendrucksenkung ohne Störungen des Säure-Basen-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 Anwendung wurden Wirkstoff- 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 CA-II an, während im Plasma extrem niedrige Konzentrationen des freien Wirkstoffs verbleiben. Der Wirkstoff bildet einen einzigen N-Desethyl-Metaboliten, der CA-II weniger stark als der unveränderte Wirkstoff, 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 des Wirkstoffs führt, gefolgt von einer langsameren Eliminationsphase mit einer Halbwertszeit von ca. vier 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 *Steady State* erreicht. Im *Steady State* waren praktisch weder unveränderter Wirkstoff noch Metabolit 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 Dorzolamid beobachtet.

Einige ältere Patienten mit Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) wiesen jedoch höhere Metabolitenkonzentrationen in den roten Blutkörperchen auf. Daraus ergeben sich jedoch keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Carboanhydrasehemmung und keine direkt davon ableitbaren klinisch signifikanten systemischen Nebenwirkungen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wichtigsten Befunde in Tierstudien, die nach oral verabreichtem Dorzolamidhydrochlorid beobachtet wurden, beruhen auf den pharmakologischen Wirkungen der systemischen Carboanhydrasehemmung. Einige dieser Befunde waren Spezies-spezifisch und/oder waren die Folge einer metabolischen Azidose. Bei Kaninchen wurden bei Anwendung maternotoxischer Dosen von Dorzolamid in Verbindung mit einer metabolischen Azidose Missbildungen der Wirbelkörper beobachtet. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. 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 wurden bei den Patienten keine Anzeichen einer metabolischen Azidose oder von Serum-Elektrolytverschiebungen beobachtet, die auf eine

systemische Carboanhydrasehemmung hinweisen. Daher ist nicht zu erwarten, dass die in Tierstudien erfassten Wirkungen bei Patienten unter therapeutischen Dosen von Dorzolamid beobachtet werden können.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach dem ersten Öffnen: höchstens 28 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer lichtundurchlässige Flasche aus Polyethylen mittlerer Dichte mit einer versiegelten Tropferspitze und einer zweiteiligen Verschlusskappe.

Jede Flasche enthält 5 ml Lösung.

Dorzolamid STADA® ist in den folgenden Packungsgrößen verfügbar:
Originalpackung mit 1 x 5 ml Flasche, 3 x 5 ml Flasche und 6 x 5 ml Flasche.

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.

Zur Handhabung siehe die Anweisungen für den Patienten im Abschnitt 4.2.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

80856.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. April 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
04. Juni 2018

10. Stand der Information

Dezember 2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin