

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dorzolamid Indoco 20 mg/ml Augentropfen, Lösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Lösung enthält Dorzolamidhydrochlorid entsprechend 20 mg Dorzolamid.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Ein ml Augentropfenlösung enthält 0,075 mg/ml Benzalkoniumchlorid.  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Leicht opaleszierende, farblose bis annähernd farblose, leicht zähflüssige Lösung mit einem pH-Wert zwischen 5,5 und 5,8 und einer Osmolarität von 260-310 mOsM.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Dorzolamid Indoco 20 mg/ml Augentropfen, Lösung wird angewendet

- als Zusatztherapie zu Betablockern,
- als Monotherapie bei Patienten, die auf Betablocker nicht ansprechen oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind, zur Behandlung von erhöhtem Augeninnendruck bei:
  - erhöhtem Augeninnendruck,
  - Offenwinkelglaukom,
  - pseudoexfoliativem Glaukom.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Bei der Anwendung als Monotherapie beträgt die Dosierung dreimal täglich einen Tropfen Dorzolamid in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.

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

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

Wenn mehr als ein topisches Arzneimittel am Auge angewendet wird, sollten die Arzneimittel in einem zeitlichen Abstand von mindestens zehn Minuten appliziert werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, sich vor der Anwendung die Hände zu waschen, und jeden Kontakt der Spitze des Behältnisses mit dem Auge oder den umgebenden Strukturen zu vermeiden.

Die Patienten sollten außerdem darauf hingewiesen werden, dass die Augentropfen bei unsachgemäßer Handhabung mit häufig vorkommenden Bakterien kontaminiert werden können, die Augeninfektionen verursachen können. Die Anwendung von kontaminierten Augentropfen kann zu einer schweren Augenschädigung und nachfolgendem Verlust des Sehvermögens führen.

Die Patienten sollten über die richtige Handhabung der Dorzolamid Indoco 20 mg/ml Augentropfenflasche informiert werden.

#### Art der Anwendung

1. Das Sicherheitssiegel am Flaschenhals muss vor der ersten Anwendung des Arzneimittels unversehrt sein. Ein Spalt zwischen Flasche und Verschlusskappe ist bei ungeöffneter Flasche normal.
2. Die Verschlusskappe der Flasche muss abgenommen werden.
3. Der Patient muss den Kopf nach hinten neigen und das untere Augenlid sanft nach unten ziehen, so dass eine kleine Tasche zwischen dem Augenlid und dem Auge entsteht.
4. Die Flasche muss mit dem Hals nach unten gehalten und zusammengedrückt werden, bis ein einziger Tropfen ins Auge gelangt ist. **DAS AUGENLID DARF NICHT MIT DER SPITZE DER TROPFFLASCHE IN BERÜHRUNG KOMMEN.**
5. Die Schritte 3 und 4 müssen, wenn nötig, am anderen Auge wiederholt werden.
6. Die Verschlusskappe muss sofort nach der Anwendung wieder auf die Flasche aufgeschraubt werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Zur Verabreichung von Dorzolamid dreimal täglich bei pädiatrischen Patienten liegen nur begrenzt klinische Daten vor. (Weitere Informationen zur 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 untersucht. Da Dorzolamid und seine Metaboliten vorwiegend über die Nieren ausgeschieden werden, ist Dorzolamid bei solchen Patienten kontraindiziert.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Anwendung von Dorzolamid bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurde nicht untersucht und sollte daher mit Vorsicht erfolgen.

Das Management von Patienten mit akutem Winkelblockglaukom erfordert zusätzlich zur Verabreichung von okulären Antihypertensiva weitere therapeutische Maßnahmen. Es liegen keine Studien zur Behandlung von Patienten mit akutem Winkelblockglaukom mit Dorzolamid vor.

Dorzolamid enthält eine Sulfonamidgruppe, die auch in Sulfonamiden vorkommt und trotz topischer Verabreichung systemisch resorbiert wird. Daher können bei topischer Anwendung die gleichen unerwünschten Wirkungen wie bei Sulfonamiden auftreten, einschließlich schwerer Reaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermaler 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 unter Dorzolamid keine Störungen des Säure-Basen-Haushalts beobachtet wurden, wurde in seltenen Fällen über Urolithiasis berichtet. Da Dorzolamid ein topischer Carboanhydrasehemmer ist, der systemisch resorbiert wird, kann bei Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen das Risiko für eine Urolithiasis während der Anwendung von Dorzolamid erhöht sein.

Wenn allergische Reaktionen (z. B. Konjunktivitis und Reaktionen des Augenlids) auftreten, sollte das Absetzen der Behandlung erwogen werden.

Bei Patienten, die einen oralen Carboanhydrasehemmer und Dorzolamid erhalten, besteht die Möglichkeit einer additiven Wirkung der bekannten systemischen Effekte der Carboanhydrasehemmung. Die gleichzeitige Gabe von Dorzolamid und oralen Carboanhydrasehemmern wird nicht empfohlen.

Bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Hornhautdefekten und/oder intraokulärer 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 Hypotonie berichtet.

Dorzolamid Indoco enthält das Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid, das Reizungen am Auge hervorrufen kann. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen. Es ist bekannt, dass Benzalkoniumchlorid weiche Kontaktlinsen verfärbt.

#### 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.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Untersuchung von Wechselwirkungen durchgeführt.

In klinischen Studien wurde Dorzolamid gleichzeitig mit den folgenden Medikamenten angewendet, ohne dass Wechselwirkungen festgestellt wurden: Timolol Augentropfen, Betaxolol Augentropfen und systemische Medikamente wie ACE-Hemmer, Calciumkanalblocker, Diuretika, nichtsteroidale Antirheumatika einschließlich Acetylsalicylsäure sowie Hormone (z. B. Östrogen, Insulin, Thyroxin).

Das Zusammenwirken von Dorzolamid und Miotika sowie adrenergen Agonisten während der Glaukomtherapie wurde nicht vollständig untersucht.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Dorzolamid soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es liegen keine ausreichenden Daten über die Exposition bei Schwangeren vor. Bei Kaninchen hatte die Verabreichung von Dorzolamid in für das Muttertier toxischen Dosen teratogene Auswirkungen (siehe Abschnitt 5.3).

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid in die Muttermilch übertritt. Bei laktierenden Ratten wurde eine verringerte Zunahme des Körpergewichts bei den Nachkommen beobachtet. Ist die Behandlung mit Dorzolamid erforderlich, soll nicht gestillt werden.

##### Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Dorzolamid auf die Fertilität beim Menschen vor.

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

Dorzolamid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss 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 Schwindelgefühl und Sehstörungen können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Dorzolamid wurde an mehr als 1.400 Probanden 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 Reaktionen am Augenlid, die häufigste Ursache für einen Abbruch der Therapie (ca. 3 % der Patienten).

Folgende Nebenwirkungen wurden entweder in klinischen Studien oder während der Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung berichtet:

*[Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Sehr selten ( $< 1/10.000$ ), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)]*

##### ***Erkrankungen des Nervensystems:***

*Häufig:* Kopfschmerz

*Selten:* Schwindelgefühl, Parästhesie

##### ***Augenerkrankungen:***

*Sehr häufig:* Brennen und Stechen,

*Häufig:* Keratitis superficialis punctata, Tränenfluss, Konjunktivitis, Lidentzündung, Jucken der Augen, Lidreizung, Verschwommensehen

*Gelegentlich:* Iridozyklitis

*Selten:* Reizungen einschließlich 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

***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:***

*Selten:* Epistaxis

*Nicht bekannt:* Dyspnoe

***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:***

*Häufig:* Übelkeit, bitterer Geschmack

*Selten:* Reizung im Rachenbereich, Mundtrockenheit

***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:***

*Selten:* Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse

***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 systemischen allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria und Pruritus, Exanthem, Kurzatmigkeit, selten Bronchospasmus

***Herzerkrankungen***

*Nicht bekannt:* Palpitationen

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

**4.9 Überdosierung**

Es liegen nur begrenzte Informationen zur Überdosierung beim Menschen durch versehentliche oder absichtliche Einnahme von Dorzolamidhydrochlorid vor.

Symptome

Folgende Symptome wurden bei oraler Einnahme berichtet: Somnolenz; bei topischer Applikation: Übelkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Müdigkeit, veränderte Träume 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 hauptsächlich in den Erythrozyten, aber auch in anderen Geweben zu finden ist. Die Hemmung der Carboanhydrase im Ziliarkörper des Auges verringert die Kammerwasserproduktion. Dies führt zu einer Senkung des Augeninnendruck (IOD).

Dorzolamid 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. Erhöhter Augeninnendruck ist ein Hauptrisikofaktor bei der Entstehung von Sehnervenschäden und Gesichtsfeldverlust. Dorzolamid bewirkt keine Pupillenverengung und senkt den intraokulären 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 es durch die Gabe von Dorzolamid zu einem topischen Betablocker zu einer zusätzlichen Augeninnendrucksenkung kommt. Diese Beobachtung stimmt mit den berichteten additiven Effekten von Betablockern und oralen Carboanhydrasehemmern überein.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

##### *Klinische Wirkungen*

##### *Erwachsene Patienten*

Groß angelegte klinische Studien mit bis zu einjähriger Dauer bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension zeigten die Wirksamkeit von Dorzolamid als Monotherapie bei dreimal täglicher Gabe (IOD bei Studienbeginn  $\geq 23$  mmHg) oder als Zusatztherapie zu topischen Betablockern bei zweimal täglicher Gabe (IOD bei Studienbeginn  $\geq 22$  mmHg). Die augeninnendrucksenkende Wirkung von Dorzolamid als Monotherapie und als Zusatztherapie hielt den ganzen Tage an und blieb während der Langzeitanwendung bestehen. Die Wirksamkeit bei Langzeit-Monotherapie war mit der von Betaxolol vergleichbar und etwas geringer als bei Timolol. Bei Anwendung als Zusatztherapie zu topischen Betablockern fiel die zusätzliche Augeninnendrucksenkung durch Dorzolamid ähnlich aus wie unter Pilocarpin 2 % viermal täglich.

##### *Kinder und Jugendliche*

Zur Beurteilung der Unbedenklichkeit von von Augentropfen enthält Dorzolamid bei dreimal täglicher Verabreichung wurde eine 3-monatige, aktiv-kontrollierte, multizentrische Doppelblindstudie mit 184 (122 unter Dorzolamid) pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Woche bis  $< 6$  Jahren mit Glaukom oder erhöhtem Augeninnendruck (IOD bei Studienbeginn  $> 22$  mmHg) durchgeführt. Bei etwa der Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsgruppen war ein kongenitales Glaukom diagnostiziert worden; andere häufige Ätiologien waren Sturge-Weber-

Syndrom, iridocorneale mesenchymale Dysgenese sowie Aphakie. Die Verteilung nach Alter und Behandlungen während der Monotherapie-Phase war wie folgt:

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

In beiden Altersgruppen wurden zusammen ungefähr 70 Patienten für mindestens 61 Tage und ungefähr 50 Patienten für 81 bis 100 Tage behandelt.

Wenn der Augeninnendruck unter der Monotherapie mit Dorzolamid oder Timolol als gelbildender Lösung nur unzureichend eingestellt werden konnte, wurde auf eine unverblindete Behandlung wie folgt umgestellt: 30 Patienten < 2 Jahren wurden auf eine Kombinationstherapie mit Timolol als gelbildender Lösung 0,25 % einmal täglich und Dorzolamid 2 % dreimal täglich umgestellt; 30 Patienten ≥ 2 Jahren wurden auf eine Fixkombination mit 2 % Dorzolamid/0,5 % Timolol zweimal täglich umgestellt.

Insgesamt ergab diese Studie keine zusätzlichen sicherheitsrelevanten Aspekte bei pädiatrischen Patienten: bei ungefähr 26 % der pädiatrischen Patienten (20 % unter Dorzolamid-Monotherapie) 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 Prozentanteil von < 4 % wurden Hornhautödeme oder Trübungen beobachtet. Lokale Reaktionen traten unter der Vergleichssubstanz ähnlich häufig auf. In den Daten nach Markteinführung wurde über metabolische Azidose insbesondere bei sehr jungen Patienten mit renaler Unreife/Beeinträchtigung berichtet.

Die Wirksamkeitsergebnisse bei pädiatrischen Patienten sprechen dafür, dass die mittlere Abnahme des Augeninnendrucks in der Dorzolamidgruppe vergleichbar ausfiel wie der mittlere Rückgang des Augeninnendrucks in der Timololgruppe, auch wenn ein leichter zahlenmäßiger 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 Dosierungen und daher geringerer systemischer Exposition. In klinischen Studien führte dies zu einer Senkung des Augeninnendrucks ohne Störungen des Säure-Base-Haushalts oder Elektrolytverschiebungen, die typisch für oral verabreichte Carboanhydrasehemmer sind.

Nach topischer Applikation gelangt Dorzolamid in den systemischen Blutkreislauf. Zur Beurteilung einer möglichen systemischen Carboanhydrasehemmung nach topischer Verabreichung, wurden Wirkstoff- und Metabolitenkonzentrationen in den Erythrozyten und im Plasma sowie die Carboanhydrasehemmung in den Erythrozyten gemessen. Unter Dauertherapie akkumuliert Dorzolamid in den Erythrozyten als Folge der selektiven Bindung an die Carboanhydrase II, während im Plasma extrem niedrige Konzentrationen der freien Wirksubstanz vorliegen. Der Ausgangswirkstoff bildet einen einzelnen N-Desethyl-Metaboliten, der die Carboanhydrase II weniger stark als der Ausgangswirkstoff, zusätzlich jedoch auch ein weniger aktives Isoenzym (CA I) hemmt. Der Metabolit akkumuliert ebenfalls in den Erythrozyten, wo er

hauptsächlich an Carboanhydrase I bindet. Dorzolamid weist eine mäßige Plasmaproteinbindung auf (etwa 33 %). Dorzolamid wird überwiegend unverändert über den Urin ausgeschieden und der Metabolit wird ebenfalls im Urin ausgeschieden. Nach Ende der Anwendung wird Dorzolamid nicht linear aus den Erythrozyten ausgewaschen, wodurch es zunächst zu einem raschen Konzentrationsabfall kommt, gefolgt von einer langsameren Eliminationsphase mit einer Halbwertszeit von etwa vier Monaten.

Bei oraler Gabe von Dorzolamid zur Simulation der maximalen systemischen Exposition unter topischer Langzeitanwendung am Auge wurde innerhalb von 13 Wochen ein Gleichgewicht (Steady State) erreicht. Im Steady State waren praktisch weder freier Wirkstoff noch der Metabolit im Plasma nachweisbar; die Carboanhydrasehemmung in den Erythrozyten war geringer als sie für eine pharmakologische Wirkung auf die Nierenfunktion oder die Atmung für notwendig gehalten wird. Ähnliche pharmakokinetische Ergebnisse wurden unter topischer Dauertherapie mit Dorzolamid beobachtet. Einige ältere Patienten mit Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) wiesen jedoch höhere Metabolitenkonzentrationen in den Erythrozyten auf, allerdings wurden mit diesem Befund keine wesentlichen Unterschiede in der Carboanhydrasehemmung und keine klinisch relevanten systemischen Nebenwirkungen direkt in Verbindung gebracht.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die wichtigsten Ergebnisse in Tierstudien, die nach oral verabreichtem Dorzolamidhydrochlorid beobachtet wurden, waren durch die pharmakologische Wirkung der systemischen Carboanhydrasehemmung bedingt. Einige dieser Ergebnisse waren speziesspezifisch und/oder Folge einer metabolischen Azidose. Bei Kaninchen wurden bei Gabe von Dorzolamid in maternotoxischen Dosen in Verbindung mit einer metabolischen Azidose Missbildungen der Wirbelkörper beobachtet.

In klinischen Studien wurden bei den Patienten keine Anzeichen für eine metabolische Azidose oder Serum-Elektrolytverschiebungen beobachtet, die auf eine systemische Carboanhydrasehemmung hinweisen. Daher ist nicht zu erwarten, dass die in Tierstudien festgestellten Wirkungen bei Patienten unter therapeutischen Dosen von Dorzolamid zu beobachten wären.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Benzalkoniumchlorid  
Hyetellose  
Mannitol ((Ph.Eur.)  
Natriumcitrat (Ph.Eur.)  
Natriumhydroxid (pH-Wert Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**



2 Jahre

Nach erstmaligem Öffnen des Behältnisses dürfen Dorzolamid Indoco 20 mg/ml Augentropfen nicht länger als 28 Tage verwendet werden.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses <und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation>**

Gamma-sterilisierte durchsichtige Polyethylen-Flasche niedriger Dichte (LDPE) mit durchsichtiger LDPE-Tropföffnung und einer weißen Verschlusskappe aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem Originalitätsring, der bei erstmaliger Anwendung gebrochen werden muss.

Packungsgrößen:

- 1 x 5,0 ml (einzelnes Behältnis mit 5 ml)
- 3 x 5,0 ml (drei Behältnisse mit je 5 ml)
- 6 x 5,0 ml (sechs Behältnisse mit je 5 ml)

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.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

INDOCO REMEDIES CZECH s.r.o.  
Třtinová 260/1, Čakovice,  
196 00 Praha 9.

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

92816.00.00

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

18.8.2016

### **10. STAND DER INFORMATION**

02.04.2020