

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Dorzolamid/Timolol Heumann 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml enthält 20 mg Dorzolamid (als Dorzolamidhydrochlorid) und 5 mg Timolol (als Timololmaleat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Lösung enthält 0,075 mg Benzalkoniumchlorid (0,15 mg Benzalkoniumchloridlösung 50 %).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen, Lösung

Sterile, klare, leicht viskose, farblose, wässrige Lösung.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Dorzolamid/Timolol Heumann 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

Die Patienten sollten über die korrekte Handhabung Dorzolamid/Timolol Heumann informiert werden. Wenn sie bei der Anwendung der Augentropfen Schwierigkeiten haben, sollte ein Familienmitglied oder eine Pflegeperson um Hilfe gebeten werden.

Dosierung

Die Dosierung beträgt zweimal täglich einen Tropfen Dorzolamid/Timolol Heumann in (den Bindehautsack) jedes erkrankten Auges.

Wird ein weiteres Arzneimittel am Auge verabreicht, sollten Dorzolamid/Timolol Heumann und das andere Arzneimittel in einem Abstand von mindestens 10 Minuten appliziert werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihre Hände vor Anwendung zu waschen und eine Berührung der Tropferspitze des Behältnisses mit den Augen und der Umgebung der Augen zu vermeiden. Um die richtige Dosis sicherzustellen, darf die Tropfspitze nicht vergrößert werden.

Die Patienten sollten auch darauf hingewiesen werden, 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 Augentropfen sein.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten wurde noch nicht nachgewiesen.

Die Sicherheit bei pädiatrischen Patienten unter 2 Jahren wurde bei Dorzolamid/Timolol noch nicht nachgewiesen.

(Informationen zur Sicherheit bei pädiatrischen Patienten zwischen 2 und 6 Jahren siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

1. Der Sicherheitsstreifen an der Vorderseite des Behältnisses muss vor der ersten Anwendung der Augentropfen unversehrt sein. Ein Spalt zwischen Behältnis und Verschlusskappe ist bei ungeöffneter Tropfflasche normal.
2. Die Kappe muss abgeschraubt werden.
3. Der Patient muss seinen Kopf nach hinten beugen und das Unterlid leicht herab ziehen, damit sich zwischen dem Augenlid und dem Auge eine Tasche bildet.
4. Das Behältnis kippen und drücken, bis ein einzelner Tropfen in das Auge gelangt, wie von Ihrem Arzt verordnet. **Die Tropferspitze darf das Auge oder Augenlid nicht berühren.**
5. Wenn notwendig, Schritte 3. und 4. mit dem anderen Auge wiederholen.
6. Die Verschlusskappe sofort nach Gebrauch wieder fest auf das Behältnis schrauben.

Der Verschluss des Ductus nasolacrimalis (Tränen-Nasen-Gang) oder das Schließen der Augenlider für 2 Minuten verringert die systemische Resorption. Dies kann die systemischen Nebenwirkungen vermindern und die topische Wirkung verstärken.

4.3 Gegenanzeigen

Dorzolamid/Timolol Heumann ist kontraindiziert bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen einen oder beide 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, Sinusknotensyndrom, SA-Block (Sinuatrialer Block), AV-Block (Atrioventrikulärer Block) II. oder III. Grades ohne Schrittmacher-Kontrolle, symptomatischer Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock
- schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder hyperchlorämischer Azidose

Die oben gemachten Angaben beziehen sich auf die Wirksubstanzen und sind nicht nur auf die Kombination beschränkt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiovaskuläre Reaktionen/Atemwegsreaktionen

Timolol wird systemisch aufgenommen. Aufgrund des Beta-Rezeptorblocker-Bestandteils Timolol können dieselben kardiovaskulären, pulmonalen oder anderen unerwünschten Reaktionen wie unter systemischer Therapie mit Betablockern auftreten. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen nach topischer Anwendung am Auge ist geringer als die nach systemischer Anwendung. Hinweise zur Verringerung der syste-

mischen Resorption siehe unter Abschnitt 4.2.

Herzerkrankungen

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronarer Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzversagen) und gleichzeitiger blutdrucksenkender Therapie mit Betablockern sollten sorgfältig untersucht werden, wobei eine Therapie mit anderen Wirkstoffen zu erwägen ist. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sollten auf Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen und auf Nebenwirkungen hin beobachtet werden.

Aufgrund der negativen Wirkung auf die Überleitungszeit sollten Betablocker nur mit Vorsicht an Patienten mit einer Erregungsleitungsstörung des Herzens. Grades gegeben werden.

Gefäßerkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen/-erkrankungen (z. B. schweren Formen der Raynaud-Krankheit oder des Raynaud-Syndroms) sind mit Vorsicht zu behandeln.

Atemwegserkrankungen

Bei Patienten mit Asthma wurde nach der Anwendung einiger Betablocker-Augentropfen über Reaktionen an den Atemwegen einschließlich Tod infolge von Bronchospasmus berichtet.

Bei Patienten mit leichter/mäßiger chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) sollte Dorzolamid/Timolol mit Vorsicht und nur dann angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Leberfunktionsstörung

Dorzolamid/Timolol Augentropfen wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht geprüft und sollte daher bei solchen Patienten mit Vorsicht angewandt werden.

Immunologie und Überempfindlichkeit

Wie andere lokal am Auge verabreichte Arzneimittel kann dieses Arzneimittel systemisch aufgenommen werden.

Dorzolamid besitzt eine Sulfonamidgruppe, die auch bei Sulfonamiden vorkommt. Daher können bei topischer Anwendung dieselben Nebenwirkungen wie unter systemischer Therapie mit Sulfonamiden auftreten, auch schwerwiegende Reaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch epidermale Nekrolyse. Wenn Anzeichen schwerwiegender Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, ist dieses Präparat abzusetzen.

Unter diesem Arzneimittel wurden ähnliche lokale Nebenwirkungen am Auge beobachtet wie unter Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen. Bei Auftreten solcher Reaktionen sollte ein Abbruch der Therapie mit Dorzolamid/Timolol Heumann erwogen werden.

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

gegenüber solchen Allergenen reagieren und sprechen möglicherweise nicht auf die übliche Adrenalindosis zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen an.

Begleittherapie

Die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Betablockade können potenziert werden, wenn Timolol zusätzlich zu einem systemischen Betablocker angewendet wird. Das Ansprechen dieser Patienten ist sorgfältig zu überwachen. Die Anwendung von zwei topischen Betablockern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Dorzolamid und oralen Carboanhydrasehemmern wird nicht empfohlen.

Absetzen der Therapie

Wie bei systemischen Betablockern sollte, wenn bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ein Absetzen von Timololmaleat-Augentropfen erforderlich wird, die Therapie schrittweise abgesetzt werden.

Zusätzliche Wirkungen einer Betablockade

Hypoglykämie/Diabetes

Betablocker sind bei Patienten mit einem Risiko für spontane Hypoglykämien oder Patienten mit einem labilen Diabetes mit Vorsicht einzusetzen, da Betablocker Zeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie verschleiern können.

Betablocker können ebenfalls die Symptome einer Schilddrüsenüberfunktion verschleiern. Das abrupte Absetzen einer Betablockertherapie kann eine Verschlimmerung der Symptome herbeiführen.

Erkrankungen der Hornhaut

Betablocker-Augentropfen können zu einem trockenen Auge führen. Patienten mit Erkrankungen der Hornhaut sind mit Vorsicht zu behandeln.

Anästhesien bei Operationen

Ophthalmologische Präparate, die Betablocker enthalten, können systemische beta-agonistische Wirkungen z. B. von Adrenalin blockieren. Der Anästhesist sollte über die Therapie des Patienten mit Timolol informiert werden.

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 diesem Arzneimittel beobachtet wurden, wurde gelegentlich über Urolithiasis berichtet. Da Dorzolamid/Timolol Heumann einen topischen Carboanhydrasehemmer enthält, der systemisch resorbiert wird, kann bei Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen ein erhöhtes Risiko für eine Urolithiasis während der Anwendung dieses Arzneimittels bestehen.

Sonstiges

Die Therapie von Patienten mit akutem Winkelblockglaukom erfordert außer augeninnendrucksenkenden Medikamenten zusätzliche therapeutische Maßnahmen. Dorzolamid/Timolol Augentropfen wurde bei Patienten mit akutem Winkelblockglaukom nicht geprüft.

Während der Anwendung von Dorzolamid wurde über Hornhautödem und irreversible Hornhautdekomensation bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Hornhautdefekten und/oder intraokularer Operation in der Anamnese berichtet. Patienten mit einer dünnen Endothelschicht haben ein erhöhtes Risiko, ein Hornhautödem zu entwickeln. Wenn Dorzolamid/Timolol solchen Patienten verordnet wird, sind Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

Nach Anwendung von Arzneimitteln, welche die Kammerwasserproduktion hemmen (z. B. Timolol, Acetazolamid), wurde nach fistulierenden Operationen über Aderhautabhebung berichtet.

Wie bei der Anwendung anderer Antiglaukomata 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.

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 5.1

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Dorzolamid/Timolol kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Verwendung von Kontaktlinsen

Dorzolamid/Timolol Heumann enthält Benzalkoniumchlorid. 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 trockenen Augen oder Erkrankungen der Hornhaut.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gezielte Studien hinsichtlich Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden mit Dorzolamid/Timolol nicht durchgeführt.

In klinischen Studien wurde dieses Arzneimittel gleichzeitig mit den folgenden systemischen Medikamenten ohne Auftreten von Wechselwirkungen angewandt: ACE-Hemmer, Calciumkanalblocker, Diuretika, nicht-steroidale Antiphlogistika einschließlich Acetylsalicylsäure sowie Hormone (z. B. Östrogen, Insulin, Thyroxin).

Es kann zu einer Wirkungsverstärkung und damit zu einer Hypotonie und/oder einer

deutlichen Bradykardie kommen, wenn Betablocker-Augentropfen zusammen mit oralen Calciumkanalblockern, catecholaminspeicherentleerenden Arzneimitteln oder Betarezeptorenblockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika, Guanethidin, Narkotika und Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern verabreicht werden.

Eine verstärkte systemische Betablockade (z. B. verminderte Herzfrequenz, Depressionen) wurde während der gleichzeitigen Behandlung mit CYP2D6-Hemmern (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

Obwohl Dorzolamid/Timolol Augentropfen allein nur geringe oder keine Wirkung auf die Pupillenweite hat, wurde gelegentlich über eine Mydriasis bei gleichzeitiger Anwendung von Betablocker-Augentropfen und Adrenalin (Epinephrin) berichtet.

Betablocker können die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika verstärken.

Orale Betablocker können eine Blutdruck-erhöhung, wie sie nach dem Absetzen von Clonidin als Folge von Rebound-Effekten auftreten kann, verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dorzolamid/Timolol Heumann sollte während der Schwangerschaft nicht angewandt 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 adäquaten Daten zur Anwendung von Timolol bei schwangeren Frauen vor. Timolol sollte während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist. Hinweise zur Verringerung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Epidemiologische Studien zeigten keine Missbildungen, aber ein Risiko für eine intrauterine Wachstumsverzögerung, wenn Betablocker oral gegeben wurden. Zusätzlich wurden Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atemnot, und Hypoglykämie) bei den Neugeborenen beobachtet, wenn die Betablocker bis zur Geburt angewendet wurden. Wenn Dorzolamid/Timolol Augentropfen bis zur Geburt angewendet wurden, muss das Neugeborene in den ersten Lebensstagen sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid in die Muttermilch übertritt. Bei den Nachkommen säugender Ratten, die Dorzolamid erhielten, wurde eine Verringerung der Körpergewichtszunahme beobachtet.

Betablocker gehen in die Muttermilch über. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass bei therapeutischen Dosen von Timolol-Augentropfen ausreichende Mengen in die Mutter-

milch übergehen, um klinische Symptome einer Betablockade beim Säugling hervorzu-rufen. Hinweise zur Verringerung der syste-mischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Wenn eine Behandlung mit Dorzolamid/Timolol Heumann erforderlich ist, wird Stillen nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs-tüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Studien zu Auswirkungen auf die Verkehrs-tüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht durchgeführt. Mögliche Nebenwirkungen wie verschwom-menes Sehen können bei einigen Patienten die Fahrtüchtigkeit und/oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchti-gen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien entsprachen die unter Dorzolamid/Timolol Augentropfen beobach-teten Nebenwirkungen denen, die schon vorher unter Dorzolamidhydrochlorid und/

oder Timololmaleat berichtet worden wa-ren.

Im Rahmen von klinischen Studien wurden 1.035 Patienten mit Dorzolamid/Timolol Augentropfen behandelt. Ungefähr 2,4 % aller Patienten brachen die Behandlung mit diesem Arzneimittel aufgrund lokaler oku-larer Nebenwirkungen ab, ungefähr 1,2 % aller Patienten brachen die Behandlung mit diesem Arzneimittel aufgrund von lokalen Nebenwirkungen ab, die auf eine Allergie oder Überempfindlichkeit hindeuteten (wie z. B. Lidenzündung und Konjunktivitis).

Wie andere lokal am Auge angewendete Arzneimittel wird Timolol systemisch auf-genommen. Dabei kann es zu ähnlichen Nebenwirkungen wie unter systemischer Therapie mit Betablockern kommen. Die Häufigkeit systemischer Nebenwirkungen nach topischer Anwendung am Auge ist geringer als die nach systemischer Anwen-dung.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Dorzolamid/Timolol Augentropfen oder einem seiner Bestandteile entweder in kli-

nischen Studien oder nach Markteinführung berichtet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwir-kungen werden folgende Kategorien zu-grunde 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

Siehe Tabelle unten

Meldung des Verdachts auf Nebenwir-kungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-kungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden

Systemorgan-klasse (MedDRA)	Darreichungsform	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
Erkrankungen des Immunsystems	Dorzolamid/Timolol Augentropfen, Lösung				subjektive und objektive Symptome von systemischen allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Exanthem, Anaphylaxie	
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				subjektive und objektive Symptome von allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, lokalisiertem und generalisiertem Exanthem, Anaphylaxie	Pruritus
Stoffwechsel- und Ernährungsstö-rungen	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung					Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung			Depression*	Schlaflosigkeit*, Alpträume*, Gedächtnisverlust	Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems	Dorzolamidhydro-chlorid Augentropfen, Lösung		Kopfschmerzen*		Schwindel*, Parästhesie*	
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung		Kopfschmerzen*	Schwindel*, Synkope*	Parästhesien*, Verstärkung der objektiven und subjektiven Symptome einer Myasthenia gravis, Verminderung der Libido*, cerebrovas-kulärer Insult*, cerebrale Ischämie	

Fortsetzung der Tabelle

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Darreichungsform	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
Augenerkrankungen	Dorzolamid/Timolol Augentropfen, Lösung	Brennen und Stechen	konjunktivale Injektion, verschwommenes Sehen, Hornhauterosion, Jucken der Augen, Tränen			
	Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung		Lidentzündung*, Lidreizung*	Iridozyklitis*	Reizungen z. B. Rötung*, Schmerzen*, Krustenbildung an den Augenlidern*, transitorische Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete), Hornhautödem*, okulare Hypotonie*, Aderhautabhebung (nach fistulierender Operation)*	
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung		subjektive und objektive Symptome von Reizerscheinungen an den Augen einschließlich Blepharitis*, Keratitis*, herabgesetzte Hornhautsensibilität und trockene Augen*	Sehstörungen einschließlich Refraktionsänderungen (in einigen Fällen aufgrund des Absetzens einer Miotika-Therapie)*	Ptosis, Diplopie, Aderhautabhebung (nach fistulierender Operation)* (siehe Abschnitt 4.4)	Jucken, Tränen, Rötung, verschwommenes Sehen, Hornhauterosion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				Tinnitus*	
Herzerkrankungen	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung			Bradykardie*	Schmerzen im Brustbereich*, Palpitationen*, Ödem*, Arrhythmie*, Herzinsuffizienz*, Herzstillstand*, Herzblock	AV-Block, Herzmuskelschwäche
Gefäßerkrankungen	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				Hypotonie*, Claudicatio, Raynaud-Syndrom*, kalte Hände und Füße*	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dorzolamid/Timolol Augentropfen, Lösung		Sinusitis		Kurzatmigkeit, respiratorische Insuffizienz, Rhinitis, selten Bronchospasmus	
	Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung				Epistaxis*	
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung			Dyspnoe*	Bronchospasmus (vorwiegend bei Patienten mit bereits bestehender bronchospastischer Erkrankung)*, respiratorische Insuffizienz, Husten*	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Systemorgan-klasse (MedDRA)	Darreichungsform	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dorzolamid/Timolol Augentropfen, Lösung	Geschmacksirritation				
	Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung		Übelkeit*		Reizung im Rachenbereich, trockener Mund*	
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung			Übelkeit*, Dyspepsie*	Diarrhö, trockener Mund*	Geschmacksirritation, Bauchschmerzen, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Dorzolamid/Timolol Augentropfen, Lösung				Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse	
	Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung				Exanthem*	
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				Alopezie*, psoriasiformes Exanthem oder Verschlechterung einer Psoriasis*	Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				systemischer Lupus erythematodes	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dorzolamid/Timolol Augentropfen, Lösung			Urolithiasis		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung				Peyronie-Krankheit*, Abnahme der Libido	sexuelle Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung		Schwäche/Müdigkeit*			
	Timololmaleat-Augentropfen, Lösung			Schwäche/Müdigkeit*		

* Diese Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung auch unter Dorzolamid/Timolol beobachtet.

** Zusätzliche Nebenwirkungen wurden unter Betablocker-Augentropfen berichtet und können möglicherweise auch unter Dorzolamid/Timolol Augentropfen auftreten.

Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für Menschen liegen keine Daten bezüglich Überdosierung nach versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von Dorzolamid/Timolol 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 objektiven und subjektiven Symptome bei

Überdosierung von Dorzolamidhydrochlorid sind Elektrolytverschiebungen, Entwicklung einer Azidose und möglicherweise Wirkungen auf das ZNS.

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 ergeben, dass Timolol nicht rasch dialysierbar ist.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel und Miotika, Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, Timolol, Kombinationen, ATC-Code: S01ED51

Wirkmechanismus

Dorzolamid/Timolol Heumann enthält 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 Bicarbonat-

Ionen mit einer nachfolgenden Verringerung des Natrium- und Flüssigkeitstransports. Timolol ist ein nicht selektiver Betarezeptorenblocker. Der genaue Wirkungsmechanismus, über den Timololmaleat den Augeninnendruck senkt, ist derzeit noch nicht bekannt, obwohl eine Fluoreszeinstudie sowie tonographische Studien vermuten lassen, dass die Wirkung in erster Linie auf einer Verminderung der Kammerwasserproduktion beruht. In einigen Studien wurde jedoch eine leichte Verbesserung des Kammerwasserabflusses festgestellt. Der kombinierte Effekt dieser beiden Wirkstoffe führt zu einer zusätzlichen Senkung des Augeninnendrucks (IOD) verglichen mit der Verabreichung nur eines Bestandteils.

Nach topischer Applikation senkt Dorzolamid/Timolol den 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 senkt den intraokularen Druck ohne die üblichen Nebenwirkungen von Miotika wie Nachtblindheit, Akkommodationsspasmus und Pupillenverengung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirksamkeit

Es wurden klinische Studien mit einer Dauer bis zu 15 Monaten durchgeführt, um die augeninnendrucksenkende Wirkung von Dorzolamid/Timolol zweimal 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 von Dorzolamid/Timolol Augentropfen zweimal täglich stärker war als die drucksenkende Wirkung der jeweiligen Monotherapie mit 2,0%igem Dorzolamid dreimal täglich oder 0,5%igem Timolol zweimal täglich. Die augeninnendrucksenkende Wirkung von Dorzolamid/Timolol Augentropfen zweimal täglich war vergleichbar mit der bei gleichzeitiger Behandlung mit Dorzolamid zweimal täglich und Timolol zweimal täglich. Die augeninnendrucksenkende Wirkung von Dorzolamid/Timolol Augentropfen zweimal täglich konnte bei Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten über den Tag verteilt nachgewiesen werden und dieser Effekt konnte während der Langzeitgabe aufrechterhalten werden.

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, Dorzolamid/Timolol in einer offenen Studienphase. Die Wirksamkeit wurde bei diesen Patienten nicht nachgewiesen. Die zweimal tägliche Verabreichung von Dorzolamid/Timolol wurde in dieser kleinen Patientengruppe, in der 19 Patienten die Behandlung abschlossen und 11 Patienten die Therapie aufgrund einer Operation, einem Wechsel der Medikation oder anderer Gründe 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-Haushaltes oder die für oral verabreichte Carboanhydrasehemmer charakteristischen Elektrolytverschiebungen.

Nach topischer Applikation gelangt Dorzolamid in den systemischen Blutkreislauf. Zur Erfassung einer möglichen systemischen Carboanhydrasehemmung nach topischer Gabe wurden Wirkstoff- und Metabolitenkonzentrationen in den roten Blutkörperchen und im Plasma sowie die Carboanhydrasehemmung in den roten Blutkörperchen gemessen. Unter Dauertherapie reichert sich Dorzolamid in den roten Blutkörperchen als Folge der selektiven Bindung an die Carboanhydrase II (CA-II) an, während im Plasma extrem niedrige Konzentrationen des freien Wirkstoffs verbleiben.

Der Ausgangswirkstoff bildet einen einzigen N-Desethyl-Metaboliten, der die Carboanhydrase II (CA-II) zwar weniger stark wirksam als der Ausgangswirkstoff, zusätzlich aber noch ein weniger aktives Isoenzym (CA-I) hemmt. Der Metabolit reichert sich auch in den roten Blutkörperchen an, wo er in erster Linie an CA-I bindet. Dorzolamid weist eine mäßige Plasmaproteinbindung (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 Gleichgewicht (Steady state) erreicht. Im Steady state waren weder freier Wirkstoff 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 Kreati-

nin-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 des Wirkstoffs bei sechs Probanden wurde die systemische Belastung mit Timolol nach zweimal täglicher topischer 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 okulare 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 unter topischer Gabe von Dorzolamidhydrochlorid- oder Timololmaleat-Augentropfen bzw. unter gleichzeitig verabreichtem Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat keine okularen Nebenwirkungen gesehen. *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien mit den einzelnen Komponenten ergaben kein mutagenes Potenzial. Deshalb sind unter therapeutischen Dosen von Dorzolamid/Timolol Heumann keine bedeutsamen Sicherheitsrisiken für die Anwendung beim Menschen zu erwarten.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Mannitol (Ph. Eur.)
- Hyetellose
- Benzalkoniumchlorid-Lösung 50%
- Natriumcitrat (Ph. Eur.)
- Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

- 3 Jahre
- Haltbarkeit nach Anbruch: 28 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- 5 ml – Plastikflasche mit weiß-opakem Tropfer und weißer Verschlusskappe mit Originalitätsverschluss
- Packungen mit 1, 2, 3, 4 oder 6 Flaschen mit je 5 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

HEUMANN PHARMA
GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:

Heunet Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummer

2203914.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
{TT. Monat JJJJ}

10. Stand der Information

07/2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt