

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tidimaz 20 mg/ml+5 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält Dorzolamidhydrochlorid entsprechend 20 mg Dorzolamid, und Timololmaleat entsprechend 5 mg Timolol.

Ein Tropfen (etwa 35 Mikroliter) enthält 0,7 mg Dorzolamid und 0,18 mg Timolol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Klare, farblose, leicht visköse Lösung

pH: 5,0–6,0

Osmolalität: 240–320 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tidimaz ist indiziert zur Therapie eines erhöhten Augeninnendrucks (IOD) bei Patienten mit Offenwinkel- oder Pseudoexfoliationsglaukom, wenn eine topische Monotherapie mit einem Betablocker nicht ausreicht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist ein Tropfen Tidimaz zweimal täglich in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.

Wird ein anderes topisches Augenarzneimittel angewendet, sind Tidimaz und das andere Präparat in einem Abstand von mindestens 10 Minuten zu applizieren. Augensalben sind immer als letztes anzuwenden.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, ihre Hände vor Anwendung zu waschen und eine Berührung der Tropfspitze mit dem Auge und der Umgebung der Augen zu vermeiden, da dies zu Verletzungen am Auge führen könnte (siehe Anwendungshinweise).

Die Patienten sind weiters darauf hinzuweisen, dass Augentropfen bei nicht ordnungsgemäßer Handhabung durch Bakterien kontaminiert werden können, die in der Folge Augeninfektionen verursachen können. Schwere Schädigungen des Auges und ein daraus resultierender Verlust des Sehvermögens können die Folge der Anwendung kontaminierter Augentropfen sein.

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

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen.

Die Sicherheit und Unbedenklichkeit bei Kindern unter 2 Jahren wurde nicht ausreichend untersucht. Derzeitig verfügbare Daten zur Unbedenklichkeit bei Kindern ≥ 2 und < 6 Jahren sind in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

Tidimaz ist eine sterile Lösung, die kein Konservierungsmittel enthält.

Vor dem Einträufeln der Augentropfen:

- Bei der ersten Anwendung soll der Patient vor dem Einträufeln eines Tropfens in das Auge zunächst den Umgang mit dem Tropfmechanismus üben und durch langsames Zusammendrücken der Tropfflasche einen Tropfen in die Umgebung (nicht ins Auge) austreten lassen.
- Erst wenn der Patient sich sicher ist, dass er einzelne Tropfen träufeln kann, soll er die für ihn bequemste Position zum Einträufeln wählen (er kann sich hinsetzen, auf den Rücken legen oder vor einen Spiegel stellen).

Anwendungshinweise:

1. Der Patient soll sich vor der Anwendung des Arzneimittels gründlich die Hände waschen.
2. Wenn die Verpackung oder die Flasche beschädigt ist, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.
3. Vor der ersten Anwendung muss sich der Patient vergewissern, dass der Verschlussring am Deckel intakt ist, und dann den Deckel abschrauben. Er wird dabei einen leichten Widerstand spüren, bis der Manipulationsschutzring abbricht.
4. Wenn der Manipulationsschutzring sich gelöst hat, muss er weggeworfen werden, da er sonst in das Auge fallen und Verletzungen verursachen könnte.
5. Der Patient soll seinen Kopf in den Nacken legen und das Unterlid leicht herabziehen, sodass sich eine Tasche zwischen dem Augenlid und Augapfel bildet. Kontakt zwischen der Tropfspitze und dem Auge, den Augenlidern oder den Fingern ist dabei zu vermeiden, damit die Lösung nicht verunreinigt wird.
6. Durch vorsichtigen Druck auf die Flasche soll ein einzelner Tropfen in die Tasche abgegeben werden. Der Patient soll die Flasche vorsichtig in der Mitte zusammendrücken und einen Tropfen ins Auge fallen lassen. Nach dem Zusammendrücken der Flasche kann es einige Sekunden dauern, bis der Tropfen herausfällt. Der Patient muss vermeiden, zu fest zu drücken; wenn er nicht sicher ist, wie das Arzneimittel einzutropfen ist, soll er seinen Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal fragen.
7. Der Patient sollte sein Auge schließen und etwa zwei Minuten lang mit dem Finger auf den inneren Augenwinkel drücken. Das hilft zu verhindern, dass der Tropfen über den Tränenkanal abfließt.
8. Falls vom Arzt angeordnet, soll der Patient Schritt 5, 6 und 7 am anderen Auge wiederholen.
9. Bevor er den Deckel nach der Anwendung wieder aufsetzt, soll der Patient die Flasche noch einmal kurz nach unten schütteln, ohne die Tropfspitze zu berühren, um eventuell an der Spitze verbliebene Flüssigkeit zu entfernen. Das ist erforderlich, um die sichere Abgabe weiterer Tropfen zu gewährleisten. Nach dem Einträufeln muss der Deckel wieder auf die Flasche geschraubt werden.

Wenn ein Tropfen neben das Auge fällt, soll der Patient einen weiteren Versuch machen.

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.

4.3 Gegenanzeigen

Tidimaz ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- reaktiven Atemwegserkrankungen, einschließlich Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese, sowie schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialem Block, AV-Block 2. und 3. Grades ohne Schrittmacherunterstützung, symptomatischer Herzinsuffizienz oder kardiogenem Schock
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) oder hyperchlorämischer Azidose
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiovaskuläre Reaktionen/Reaktionen der Atemwege

Wie andere lokal am Auge angewendete Arzneimittel wird Timolol 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 systemischen Resorption siehe unter Abschnitt 4.2.

Herzerkrankungen:

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronarer Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) und gleichzeitiger blutdrucksenkender Therapie mit Betablockern sind sorgfältig zu untersuchen, wobei eine Therapie mit anderen Wirkstoffen zu erwägen ist. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sind auf Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen und auf Nebenwirkungen hin zu beobachten.

Aufgrund der negativen Wirkung auf die Überleitungszeit sind Betablocker nur mit Vorsicht an Patienten mit AV-Block I. Grades zu verabreichen.

Gefäßkrankungen:

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen (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 chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) ist Tidimaz mit Vorsicht und nur dann anzuwenden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Leberfunktionsstörungen

Dorzolamid/Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropflösung wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht und ist daher bei solchen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

Immunologie und Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie andere lokal am Auge verabreichte Arzneimittel kann dieses Arzneimittel systemisch aufgenommen werden. Dorzolamid enthält eine Sulfonamidgruppe, die auch bei Sulfonamiden vorhanden ist. Daher können bei topischer Anwendung dieselben Nebenwirkungen wie unter systemischer Therapie mit Sulfonamiden auftreten, einschließlich schwerwiegender Reaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse. Wenn Anzeichen schwerwiegender Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, ist dieses Präparat abzusetzen.

Unter Dorzolamid/Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropflösung sind ähnliche lokale Nebenwirkungen am Auge aufgetreten wie unter Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen. Wenn solche Reaktionen auftreten, ist ein Abbruch der Therapie mit Tidimaz in Erwägung zu ziehen.

Patienten, bei denen anamnestisch eine Atopie oder eine schwerwiegende anaphylaktische Reaktion auf verschiedene Allergene bekannt ist, können unter einer Therapie mit Betablockern 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 Carboanhydrase-Hemmern wird nicht empfohlen.

Absetzen der Therapie

Wird die Behandlung mit Timolol-Augentropfen beendet, ist, wie bei systemischen Betablockern, bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit die Therapie schrittweise abzusetzen.

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 Schilddrüsen-Überfunktion verschleiern. Das abrupte Absetzen einer Betablocker-Therapie kann eine Verschlechterung der Symptome herbeiführen.

Erkrankungen der Hornhaut

Augentropfen, die Betablocker enthalten, können zu Trockenheit der Augen führen. Patienten mit Erkrankungen der Hornhaut sind mit Vorsicht zu behandeln.

Anästhesie bei Operationen

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

Die Therapie mit Betablockern kann die Symptome einer Myasthenia gravis verstärken.

Zusätzliche Wirkungen einer Carboanhydrase-Hemmung

Die Therapie mit oralen Carboanhydrase-Hemmern wurde mit einer Urolithiasis als Folge von Störungen des Säure-Basen-Haushalts, insbesondere bei Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen, in Zusammenhang gebracht. Obwohl keine Störungen des Säure-Basen-Haushalts bei Präparaten, die Dorzolamid/Timolol (mit Konservierungsmittel) enthalten, beobachtet wurden, wurde gelegentlich über Urolithiasis berichtet. Da Tidimaz einen topischen Carboanhydrase-Hemmer 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 zusätzliche therapeutische Maßnahmen zu den topischen drucksenkenden Arzneimitteln. Dieses Arzneimittel wurde nicht bei Patienten mit akutem Winkelblock-Glaukom untersucht.

Korneaödeme und irreversible Korneadekompensation wurden während der Anwendung von Dorzolamid bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Korneaschäden und/oder chirurgischen intraokulären Eingriffen in der Anamnese berichtet. Es besteht ein erhöhtes Risiko, ein Hornhautödem zu entwickeln. Wenn Tidimaz solchen Patienten verordnet wird, sind Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

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

Wie auch bei der Anwendung anderer Antiglaukomatosa wurde nach längerer Behandlung bei einigen Patienten über ein vermindertes Ansprechen auf Timololmaleat-Augentropfen berichtet. In klinischen Studien, in denen 164 Patienten mindestens 3 Jahre lang beobachtet wurden, wurden jedoch nach der Ersteinstellung keine wesentlichen Veränderungen des mittleren Augeninnendrucks festgestellt.

Verwendung von Kontaktlinsen

Bei Patienten, die Kontaktlinsen trugen, wurde Dorzolamid/Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropflösung nicht untersucht

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 5.1.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gezielte Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden mit Tidimaz nicht durchgeführt.

In klinischen Studien wurde Dorzolamid/Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropflösung gleichzeitig mit folgenden, systemischen Arzneimitteln angewendet, ohne dass unerwünschte Interaktionen nachgewiesen werden konnten: ACE-Hemmer, Kalziumkanal-Blocker, Diuretika, nichtsteroidale Antirheumatika (einschließlich Acetylsalicylsäure) und Hormone (z. B. Östrogen, Insulin, Thyroxin).

Es kann zu einer Wirkungsverstärkung und damit zu einer Hypotonie und/oder einer deutlichen Bradykardie kommen, wenn Augentropfen, die Betablocker enthalten, zusammen mit oralen Kalziumkanalblockern, Katecholaminspeicher-entleerenden Arzneimitteln oder Betarezeptorenblockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika, Guanethidin, Narkotika oder Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern verabreicht werden.

Eine Potenzierung der systemischen Betablockade (z. B. verminderte Herzfrequenz, Depression) wurde während der Behandlung mit einer Kombination von CYP2D6-Hemmern (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

Obwohl dieses Arzneimittel (mit Konservierungsmittel) allein eine geringe oder keine Wirkung auf die Pupillenweite hat, wurde gelegentlich über eine Erweiterung der Pupille bei gleichzeitiger Anwendung von Augentropfen, die Betablocker enthalten, und Adrenalin (Epinephrin) berichtet.

Betablocker können die blutzuckersenkende Wirkung von Antidiabetika verstärken.

Orale Betablocker können die Rebound-Hypertonie verstärken, die nach Absetzen von Clonidin auftreten kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tidimaz soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Dorzolamid

Zur Exposition während einer Schwangerschaft liegen keine adäquaten klinischen Daten vor. Bei Kaninchen wurden nach der Gabe von maternotoxischen Dosen teratogene Effekte beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Timolol

Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung von Timolol bei schwangeren Frauen vor. Timolol soll während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist. Hinweise zur Verringerung der systemischen Resorption siehe unter 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. Wird dieses Arzneimittel bis zur Geburt angewendet, muss das Neugeborene während der ersten Lebensstage sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid in die Muttermilch übertritt. Bei säugenden Ratten, die Dorzolamid erhielten, wurde bei den Nachkommen eine verringerte Zunahme an Körpergewicht beobachtet.

Betablocker gehen in die Muttermilch über. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass bei therapeutischen Dosen von Timolol-Augentropfen ausreichende Mengen in die Muttermilch übergehen, um klinische Symptome einer Betablockade beim Säugling hervorzurufen. Hinweise zur Verringerung der systemischen Resorption siehe unter Abschnitt 4.2. Ist eine Behandlung mit Tidimaz erforderlich, 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 verschwommenes Sehen können bei einigen Patienten die Verkehrstüchtigkeit und/oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

In einer klinischen Studie entsprachen die für Dorzolamid/Timolol 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropflösung ohne Konservierungsmittel beobachteten Nebenwirkungen denen, die bereits früher unter der Zubereitung mit Konservierungsmittel, Dorzolamidhydrochlorid und/oder Timololmaleat berichtet wurde.

1 035 Patienten wurden in klinischen Studien mit Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (mit Konservierungsmittel) behandelt. Ungefähr 2,4 % der Patienten brachen die Therapie mit Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (mit Konservierungsmittel) aufgrund von lokalen Nebenwirkungen an den Augen ab; ungefähr 1,2 % der Patienten brachen die Behandlung aufgrund von lokalen Nebenwirkungen ab, die auf Allergien oder Überempfindlichkeit schließen lassen (wie Lidentzündung und Konjunktivitis).

In einer doppelblinden Vergleichsstudie mit wiederholter Gabe wurde gezeigt, dass Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (ohne Konservierungsmittel) ein ähnliches

Sicherheitsprofil wie Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (mit Konservierungsmittel) aufweist.

Wie andere lokal am Auge angewendete Arzneimittel wird Timolol systemisch aufgenommen. 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 Anwendung.

In klinischen Studien oder nach Markteinführung wurde in Zusammenhang mit Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (ohne Konservierungsmittel) oder einen seiner Bestandteile über folgende Nebenwirkungen berichtet:

[Sehr häufig: ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)]

Systemorganklassen (MedDRA)	Präparat	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Konservierungsmittelfreie Zubereitung von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat				Anzeichen einer systemischen allergischen Reaktion, z. B. Angioödem, Urtikaria, Juckreiz, Hautausschlag, Anaphylaxie	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Anzeichen einer allergischen Reaktion, z. B. Angioödem, Urtikaria, lokaler oder generalisierter Hautausschlag, Anaphylaxie	Pruritus**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung					Hypoglykämie**
Psychiatrische Erkrankungen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Depression*	Schlaflosigkeit*, Alpträume*, Gedächtnisverlust	Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung		Kopfschmerzen*		Benommenheit/Schwindel*, Parästhesien*	
	Timololmaleat		Kopfschmerz	Benommenh	Parästhesien*	

	Augentropfen, Lösung		en*	heit/Schwindel*, Synkope*	, Verstärkung der Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, Verminderung der Libido*, zerebrovaskulärer Insult*, zerebrale Ischämie	
Augenerkrankungen	Konservierungsmittelfreie Zubereitung von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat	Brennen und Stechen	Konjunktivale Infektion, verschwommenes Sehen, Hornhauterosion, Jucken der Augen, Tränen			
	Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung		Lidenzündung*, Lidreizung*	Iridozyklitis*	Reizungen einschließlich Rötung*, Schmerzen*, Krustenbildung an den Augenlidern*, transitorische Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete), Hornhautödem*, okuläre Hypotonie*, Aderhautabhebung (nach Filtrationsoperation)*	Fremdkörpergefühl im Auge
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung		Reizerscheinungen an den Augen einschließlich Blepharitis*, Keratitis*, herabgesetzte Hornhautsensibilität und trockene	Sehstörungen einschließlich Refraktionsänderungen (in einigen Fällen aufgrund des Absetzens einer Miotika-	Ptose, Diplopie, Aderhautabhebung nach Filtrationsoperation* (s. Abschnitt 4.4)	Jucken**, Tränen**, Rötung**, verschwommenes Sehen**, Hornhauterosion**

			Augen*	Therapie)*		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Tinnitus*	
Herzerkrankungen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Bradykardie*	Schmerzen im Brustbereich*, Palpitationen*, Ödem*, Arrhythmie*, kongestive Herzinsuffizienz*, Herzstillstand*, Herzblock	AV-Block**, Herzinsuffizienz**
	Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung					Palpitationen Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Hypotonie*, Claudicatio, Raynaud-Syndrom*, kalte Hände und Füße*	
	Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung					Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Konservierungsmittelfreie Zubereitung von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat		Sinusitis		Kurzatmigkeit, respiratorische Insuffizienz, Rhinitis, selten Bronchospasmus	
	Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung				Epistaxis*	Dyspnoe
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Dyspnoe*	Bronchospasmus (vorwiegend bei Patienten mit bereits bestehender bronchospastischer Erkrankung)*,	

					respiratorische Insuffizienz, Husten*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Konservierungsmittelfreie Zubereitung von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat	Geschmacksirritation				
	Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung		Übelkeit*		Reizung im Rachenbereich, Mundtrockenheit*	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Übelkeit*, Dyspepsie*	Diarrhö, trockener Mund*	Geschmacksirritation**, Schmerzen im Abdomen**, Erbrechen**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Konservierungsmittelfreie Zubereitung von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat				Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)	
	Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung				Exanthem*	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Alopezie*, psoriasiformes Exanthem oder Verschlechterung einer Psoriasis*	Hautausschlag**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				systemischer Lupus erythematosus	Myalgie**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Konservierungsmittelfreie Zubereitung von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat			Urolithiasis		
Erkrankungen	Timololmaleat				Peyronie-	sexuelle

der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Augentropfen, Lösung				Krankheit*, Abnahme der Libido	Dysfunktion**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort	Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung		Schwäche/Müdigkeit*			
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Schwäche/Müdigkeit*		

* Diese Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung auch mit Dorzolamidhydrochlorid/Timololmaleat-Lösung mit Konservierungsmittel beobachtet.

**Zusätzliche Nebenwirkungen wurden unter Betablocker-Augentropfen berichtet und können möglicherweise auch unter Dorzolamidhydrochlorid/Timololmaleat-Lösung ohne Konservierungsmittel 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 über das

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

In Bezug auf eine Überdosierung beim Menschen nach versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von Dorzolamidhydrochlorid/Timololmaleat-Lösung mit Konservierungsmittel oder Dorzolamidhydrochlorid/Timololmaleat-Lösung ohne Konservierungsmittel liegen keine Daten vor.

Symptome

Es gibt Berichte über eine versehentliche Überdosierung mit Timololmaleat-Augentropfen, die zu ähnlichen systemischen Wirkungen wie bei systemischen Betablockern führten, wie z. B. Benommenheit, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Bradykardie, Bronchospasmus und Herzstillstand. Bei einer Überdosierung mit Dorzolamid sind die am häufigsten zu erwartenden Symptome Elektrolytverschiebungen, Entwicklung einer Azidose und möglicherweise Auswirkungen auf das ZNS.

In Bezug auf eine Überdosierung beim Menschen nach versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von Dorzolamidhydrochlorid liegen nur begrenzte Daten vor. Nach oraler Anwendung wurde über Somnolenz berichtet: Nach topischer Anwendung wurde über folgende Ereignisse berichtet: Übelkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, abnorme Träume und Dysphagie.

Behandlung

Die Behandlung erfolgt symptomorientiert und unterstützend. Serum-Elektrolytspiegel (insbesondere Kalium) und pH-Wert des Blutes sind zu überwachen. Studien haben ergeben, dass sich Timolol nicht rasch dialysieren lässt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel und Miotika, Beta-Adrenozeptorantagonisten, Timolol, Kombinationen; ATC-Code: S01ED51

Wirkmechanismus

Tidimaz enthält zwei Wirkstoffe: Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat. Beide Komponenten senken den erhöhten Augeninnendruck durch eine Verringerung der Kammerwasserproduktion, aber jeder über einen anderen Wirkmechanismus.

Dorzolamidhydrochlorid ist beim Menschen ein potenter Hemmer der Carboanhydrase II. Die Hemmung der Carboanhydrase im Ziliarkörper des Auges verringert die Kammerwasserproduktion vermutlich durch verlangsamte Bildung von Bicarbonat-Ionen mit nachfolgender Verringerung des Natrium- und Flüssigkeitstransports. Timololmaleat ist ein nichtselektiver Betablocker. Der genaue Wirkmechanismus, über den Timololmaleat den Augeninnendruck senkt, ist derzeit noch nicht bekannt, obwohl eine Fluoreszein-Studie sowie tonographische Messungen 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. Im Vergleich zur alleinigen Verabreichung jedes Bestandteils bewirkt die kombinierte Gabe der beiden Wirkstoffe eine zusätzliche Senkung des Augeninnendrucks.

Nach topischer Applikation senkt Tidimaz den Augeninnendruck, unabhängig davon, ob ein Glaukom besteht oder nicht. Ein erhöhter Augeninnendruck ist ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Schäden am Sehnerv und glaukombedingtem Gesichtsfeldverlust. Dieses Arzneimittel senkt den intraokulären Druck ohne die üblichen Nebenwirkungen von Miotika wie Nachtblindheit, Akkommodationsspasmus und Pupillenverengung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirkungen

Es wurden klinische Studien mit einer Dauer von bis zu 15 Monaten durchgeführt, um die IOD-senkende Wirkung von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (mit Konservierungsmittel) zweimal täglich (morgens und vor dem Zubettgehen) mit der Wirkung von 0,5%igem Timolol und 2,0%igem Dorzolamid (sowohl einzeln als auch gleichzeitig verabreicht) bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertonie zu vergleichen, wenn eine Kombinationstherapie in den Studien angebracht erschien. Dies betraf sowohl unbehandelte Patienten als auch Patienten, die unter einer Monotherapie mit Timolol nicht adäquat eingestellt waren. Die Mehrzahl der Patienten erhielt vor der Aufnahme in die Studie eine Monotherapie mit topischen Betablockern. Bei der Auswertung der kombinierten Studien war die IOD-senkende Wirkung von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (mit Konservierungsmittel) zweimal täglich stärker als bei der Monotherapie mit entweder 2,0%igem Dorzolamid dreimal täglich oder 0,5%igem Timolol zweimal täglich. Die IOD-senkende Wirkung von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (mit Konservierungsmittel) zweimal täglich war vergleichbar mit der gleichzeitigen Behandlung mit Dorzolamid zweimal täglich und Timolol zweimal täglich. Die IOD-senkende Wirkung von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (mit Konservierungsmittel) zweimal täglich konnte bei über den Tag verteilten Messungen nachgewiesen und während der Langzeitgabe aufrechterhalten werden.

In einer aktiv-kontrollierten, parallelen, doppelblinden Studie mit 261 Patienten, die einen erhöhten Augeninnendruck von ≥ 22 mm Hg in einem oder beiden Augen aufwiesen, zeigte Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat ohne Konservierungsmittel eine gleichwertige IOD-senkende Wirkung wie Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat mit Konservierungsmittel. Das Sicherheitsprofil von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat ohne Konservierungsmittel war jenem von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat mit Konservierungsmittel ähnlich.

Kinder und Jugendliche

Es wurde eine 3-monatige, kontrollierte Studie durchgeführt mit dem primären Ziel, die Sicherheit und Unbedenklichkeit von Dorzolamidhydrochlorid als 2%ige Augenlösung bei Kindern unter 6 Jahren nachzuweisen. In dieser Studie erhielten 30 Patienten im Alter von ≥ 2 und < 6 Jahren in einer offenen Phase Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (mit Konservierungsmittel), wenn der intraokuläre Augeninnendruck mit Dorzolamid oder Timolol alleine nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Die Wirksamkeit wurde bei diesen Patienten nicht ausreichend nachgewiesen. In dieser kleinen Patientengruppe wurde die zweimal-tägliche Gabe von Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat (mit Konservierungsmittel) im Allgemeinen gut vertragen, wobei 19 Patienten die gesamte Studie durchliefen, während 11 Patienten aufgrund einer Operation, eines Wechsels der Medikation oder anderer Gründe abbrachen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dorzolamidhydrochlorid

Im Gegensatz zur oralen Gabe von Carboanhydrase-Hemmern erlaubt die topische Anwendung von Dorzolamidhydrochlorid bei einer deutlich niedrigeren Dosis die Entfaltung der Wirkung des Wirkstoffs direkt am Auge, wodurch die systemische Exposition deutlich geringer ist. In klinischen Studien führte dies zu einer IOD-Senkung ohne Störungen des Säure-Base-Haushaltes oder Elektrolytverschiebungen, die charakteristisch für oral verabreichte Carboanhydrase-Hemmer sind.

Nach topischer Applikation gelangt Dorzolamid in den systemischen Blutkreislauf. Um das mögliche Ausmaß einer systemischen Carboanhydrase-Hemmung nach topischer Gabe zu erfassen, wurden die Konzentrationen von Wirksubstanz und Metabolit in den roten Blutkörperchen und im Plasma sowie die Carboanhydrase-Hemmung in den roten Blutkörperchen gemessen. In der Langzeitanwendung reichert sich Dorzolamid als Folge der selektiven Bindung an die Carboanhydrase II (CA-II) in den roten Blutkörperchen an, während extrem niedrige Konzentrationen der freien Wirksubstanz im Plasma verbleiben. Die Muttersubstanz bildet einen einzigen N-Desethyl-Metaboliten, der die CA-II nicht so wirksam wie die Muttersubstanz hemmt, jedoch auf ein weniger aktives Isoenzym (CA-I) ebenfalls hemmend wirkt. Der Metabolit reichert sich auch in den roten Blutkörperchen an, wo er in erster Linie an CA-I bindet. Dorzolamid weist eine mäßige Plasmaproteinbindung auf (ca. 33 %). Dorzolamid wird vorwiegend unverändert über den Urin ausgeschieden; der Metabolit wird ebenfalls über den Urin ausgeschieden. Nach Beendigung der Verabreichung wird Dorzolamid nichtlinear aus den roten Blutkörperchen ausgewaschen, wodurch es zunächst zu einem raschen Konzentrationsabfall der Wirksubstanz kommt, gefolgt von einer langsameren Eliminationsphase mit einer Halbwertszeit von ca. vier Monaten.

Nach oraler Gabe von Dorzolamid zur Simulation der maximalen systemischen Exposition nach Langzeitanwendung der topischen Formulierung am Auge wurde ein Steady-State innerhalb von 13 Wochen erreicht. Im Steady-State ist weder freie Substanz noch der Metabolit im Plasma zu finden; die Carboanhydrase-Hemmung in den roten Blutkörperchen war geringer, als es für eine pharmakologische Wirkung auf die Nierenfunktion oder Atmung für notwendig erachtet wird. Nach topischer Langzeittherapie mit Dorzolamid wurden vergleichbare pharmakokinetische Ergebnisse beobachtet. Einige ältere Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (geschätzte Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) wiesen zwar höhere Metabolitenkonzentrationen in den Erythrozyten auf, doch konnten mit diesem Befund keine wesentlichen Unterschiede in der Carboanhydrase-Hemmung und keine klinisch signifikanten systemischen Nebenwirkungen direkt in Verbindung gebracht werden.

Timololmaleat

In einer Studie zur Bestimmung der Wirkstoff-Plasmaspiegel bei sechs Probanden wurde die systemische Exposition gegenüber Timolol nach zweimal-täglicher topischer Anwendung 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

Die systemischen Sicherheitsprofile der einzelnen Wirkstoffe sowie jene zur Anwendung am Auge wurden gründlich untersucht.

Dorzolamid

Bei Kaninchen, die maternotoxische Dosen erhielten und eine metabolische Azidose entwickelten, wurden Missbildungen der Wirbelkörper beobachtet.

Timolol

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten keine teratogene Wirkung.

Darüber hinaus wurden bei Tieren, bei denen Dorzolamid- oder Timololmaleat-Augentropfen bzw. die Kombination topisch angewendet wurde, keine Nebenwirkungen am Auge gesehen. *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien mit jedem der Bestandteile ergaben kein mutagenes Potenzial. Deshalb ist bei therapeutischen Dosen von Tidimaz kein relevantes Sicherheitsrisiko für den Menschen zu erwarten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydroxyethylcellulose

Mannitol (E 421)

Natriumcitrat (E 331)

Natriumhydroxid (E 524) (zur pH-Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Anbruch nicht über 30 °C lagern.

Flasche mit 5 ml Inhalt

60 Tage nach Anbruch verwerfen.

Flasche mit 10 ml Inhalt

90 Tage nach Anbruch verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Packung besteht aus weißen LDPE-Flaschen mit Mehrdosen-HDPE-Tropferapplikator mit Silikonventil und einem manipulationssicheren HDPE-Schraubverschluss, sowie dem Umkarton.

1 Flasche à 5 ml

3 Flaschen à 5 ml

1 Flasche à 10 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

TRB Chemedica (Austria) GmbH
A-2355 Wiener Neudorf
IZ NOE Süd, Strasse 7, Objekt 58D/1/2. OG

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 141325

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30.7.2022

10. STAND DER INFORMATION

11/2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.



INDIKATION UND ZIELGRUPPEN:

- Erwachsene mit Offenwinkelglaukom oder Pseudoexfoliationsglaukom, wenn eine Monotherapie mit einem topischen Betablocker nicht ausreicht¹
- Erwachsene mit gleichzeitiger Erkrankung der Augenoberfläche/ Konservierungsmittelenverträglichkeit²
- Erwachsene mit gleichzeitig vorliegenden Risikofaktoren für das Syndrom des Trockenen Auges³



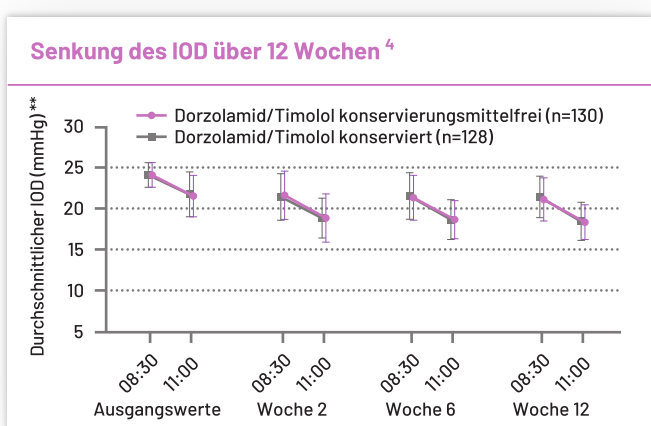
WIRKMECHANISMUS:

- Dorzolamid reduziert die Produktion des Kammerwassers durch Hemmung der Aktivität der Carboanhydrase¹
- Timolol reduziert die Kammerwasserproduktion¹



STUDIENERGEBNISSE:

Bestätigung der therapeutischen Gleichwertigkeit von konservierungsmittelfreier und konservierungsmittelhaltiger Dorzolamid/Timolol-Fixkombination^{4,*}



**Konservierungsmittelfreie
Dorzolamid/Timolol-Fixkombi-
nation (z. B. Tidimaz[®]) stellt eine
wirksame Alternative zur
Behandlung des Glaukoms dar,
vor allem auch bei Patient:innen
mit Überempfindlichkeit gegen
Konservierungsmittel.**

Die Fachkurzinformation zu Tidimaz[®] finden Sie auf der Rückseite der Produktmappe.

* Äquivalenzstudie zur IOD-Senkung: Konservierungsmittelfreies Generikum vs. Originator (COSOPT[®]) | ** Das Auge mit dem höheren Augeninnendruck; bei keinem Unterschied, wurde das rechte Auge als das schlechtere Auge betrachtet | ¹ Fachinformation Tidimaz[®] | ² Terminologie und Leitlinien für das Glaukom. Europäische Glaukomgesellschaft 2020. 5. Auflage. | ³ Thygesen J. Glaucoma therapy: preservative-free for all? Clin Ophthalmol. 2018;12:707-717. | ⁴ Abbildung modifiziert nach: Shedden A et al. Comparison of the efficacy and tolerability of preservative-free and preservative-containing formulations of the dorzolamide/timolol fixed combination (COSOPT[™]) in patients with elevated intraocular pressure in a randomized clinical trial. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010;248(12):1757-1764.

NEU

TRB.
GLAUKOM.
PARTNERIN.

#TIDIMAZ



#neu #konservierungsmittelfrei #sicher #komfortabel #multidosis

Dorzolamid + Timolol

Kombitherapie mit
Carboanhydrasehemmer + Betablocker

EKO: jetzt in der hellgelben Box (RE2)

Glaukom bei Konservierungsmittelallergie
oder -unverträglichkeit



 **Tidimaz®**

TRB. GLAUKOM. PARTNERIN.