

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Dorzolamid wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

– **Tachykardie:** Santen, der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, meldete kumulativ 21 UAW, einschließlich 3 schwerwiegender Nebenwirkungen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten. Außerdem wurden 18 UAW (alle nicht schwerwiegend) in Form erhöhter Herzfrequenz gemeldet. Von einem anderen Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde kumulativ 1 nicht schwerwiegende UAW gemeldet. Basierend auf der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen bereitgestellten Analyse der Fälle (von denen einige schlecht dokumentiert sind und in anderen über verzerrende Faktoren berichtet wird), konnten aussagekräftige Angaben bezüglich Chronologie und Ergebnissen entnommen werden. Letztendlich wurde für 11 Fälle ein möglicher Zusammenhang festgestellt, wobei in 10 dieser Fälle über eine positive Dechallenge und in 3 dieser Fälle über eine positive Rechallenge mit Dorzolamid allein berichtet wurde.

– **Hypertonie:** Santen, der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, meldete kumulativ 37 UAW, einschließlich 3 schwerwiegender Nebenwirkungen (2 Krankenhausaufenthalte, 1 lebensbedrohlich). Außerdem wurden 51 UAW in Form von erhöhtem Blutdruck gemeldet, einschließlich 3 schwerwiegender Nebenwirkungen (1 Krankenhausaufenthalt). Von anderen Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden kumulativ 9 UAW (1 schwerwiegend und 8 nicht schwerwiegend) abgerufen. Basierend auf der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen bereitgestellten Analyse der Fälle (von denen einige schlecht dokumentiert sind und in anderen über verzerrende Faktoren berichtet wird), konnten aussagekräftige Angaben bezüglich Chronologie und Ergebnissen entnommen werden. Letztendlich wurde für 19 Fälle ein möglicher Zusammenhang festgestellt, wobei in 17 dieser Fälle über eine positive Dechallenge und in 4 dieser Fälle über eine positive Rechallenge mit Dorzolamid allein berichtet wurde.

Angesichts plausibler pharmakologischer Mechanismen, der Resorption von Dorzolamid in den Körperkreislauf nach lokaler Verabreichung und der bekannten UE von Brinzolamid-Augentropfen (einem weiteren Carboanhydrasehemmer) empfiehlt der PRAC, Tachykardie und Hypertonie in die Produktinformationen von Dorzolamid aufzunehmen.

In diesem Zusammenhang und gemäß den Empfehlungen der Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) von Juni 2011, in denen es um das Risiko systemischer Nebenwirkungen von Betablockern bei der Anwendung im Auge geht, ist es weiterhin notwendig, in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels die Anwendung von Augentropfen durch einen zusätzlichen Schritt zu ergänzen. Dieser sollte darauf hinweisen, dass man nach Anwendung des Arzneimittels für ungefähr zwei Minuten auf den inneren Augenwinkel drücken muss, um den Übergang von Dorzolamid in den Körperkreislauf zu verringern. Diese Informationen wurden während des Prüfungszeitraums in die Produktinformation des Innovators Trusopt® aufgenommen und sollten von allen Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen übernommen werden, wenn noch kein ähnlicher Text eingefügt wurde.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Dorzolamid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Dorzolamid enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern

weitere Arzneimittel, die Dorzolamid enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.2

Art der Anwendung

[...]

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.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der **Systemorganklasse (SOK) „Herzerkrankungen“** mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Tachykardie

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der **Systemorganklasse (SOK) „Gefäßerkrankungen“** mit der Häufigkeit „Nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

Hypertonie

Packungsbeilage

- Abschnitt 3

Anweisungen zur Anwendung

[...]

Schließen Sie das Auge und drücken Sie mit dem Finger für etwa zwei Minuten auf den inneren Augenwinkel. Das hilft zu verhindern, dass der Tropfen über den Tränenkanal abfließt.

- Abschnitt 4

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Erhöhte Herzfrequenz

Erhöhter Blutdruck

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober 2022
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	27. November 2022
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	26. Januar 2023