

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:

Von den meisten Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden Einzelfälle von *Dyspnoe* berichtet. Für den Originator wurden kumulativ 142 unerwünschte Ereignisse (UE), einschließlich 31 Fälle während des Berichtszeitraums, berichtet. Während die im Berichtszeitraum vorgelegten Informationen zu den Fällen begrenzt waren, zeigt eine Auswertung der kumulativen Daten für mindestens 41 Fälle positive Auslassversuche (Dorzolamid wurde als einziges Arzneimittel abgesetzt) und für 8 Fälle eine positive Reexposition, auch wenn einige Fälle schlecht dokumentiert waren bzw. Störvariablen aufwiesen. Diese Daten lassen auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Dorzolamid und Dyspnoe schließen.

Ein plausibler pharmakologischer Mechanismus für diese unerwünschte Arzneimittelwirkung könnte darin bestehen, dass es sich bei Dorzolamid um einen Carboanhydrase-Hemmer handelt und es im Falle einer Anwendung am Auge möglicherweise zu einer systemischen Resorption kommen kann. Tatsächlich hemmen Carboanhydrase-Blocker die Rückresorption von NaHCO_3 im proximalen Tubulus und induzieren so die Ausscheidung von Bicarbonat, welche über einen Basenverlust zu metabolischer Azidose führen kann. Dyspnoe ist eines der ersten Anzeichen für eine metabolische Azidose. Hier ist zu erwähnen, dass Dyspnoe bereits in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) anderer Carbonanhydrase-Hemmer aufgeführt wird.

Von der Mehrzahl der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde in Einzelfällen von einem *Fremdkörpergefühl im Auge* berichtet. Der Originator-Hersteller berichtete kumulativ 43 UE unter dem bevorzugten Begriff „Fremdkörpergefühl“ sowie 44 UE unter dem bevorzugten Begriff „Fremdkörpergefühl im Auge“, einschließlich 13 Fälle während des Berichtszeitraums. Während die im Berichtszeitraum vorgelegten Informationen zu den Fällen begrenzt waren, zeigt eine Auswertung der kumulativen Daten, dass der Arzt oder Pharmazeut in der Hälfte der Fälle einen Zusammenhang mit Dorzolamid sah.

Ein Fremdkörpergefühl im Auge wird bei Augentropfen häufig als unerwünschte Wirkung berichtet. Ein Fremdkörpergefühl im Auge kann eine Vielzahl von Ursachen haben, beispielsweise eine Hornhauterkrankung, allergische Reaktion, Augenentzündung oder Augenreizung. Es ist bekannt, dass die drei letztgenannten Erklärungsmöglichkeiten durch Dorzolamid-Augentropfen hervorgerufen werden können. Da es sich bei der Mehrzahl der im Zusammenhang mit Dorzolamid berichteten unerwünschten Ereignisse um eine Augenreizung oder Augenrötung handelte, könnte ein Fremdkörpergefühl im Auge symptomatisch für eine allergische Reaktion oder eine Augenreizung und damit indirekt durch Dorzolamid bedingt sein.

Daher gelangte der PRAC in Anbetracht der im Rahmen der Überprüfung des PSUR/der PSURs vorgelegten Daten zu der Auffassung, dass Änderungen der Produktinformation von Arzneimitteln, die Dorzolamid enthalten, angezeigt sind.

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 4.8

Die folgende(n) unerwünschte(n) Wirkung(en) ist/sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit der Häufigkeitsangabe „Nicht bekannt“ hinzuzufügen:

- **Dyspnoe**

Die folgende(n) unerwünschte(n) Wirkung(en) ist/sind unter der Systemorganklasse „Augenerkrankungen“ mit der Häufigkeitsangabe „Nicht bekannt“ hinzuzufügen:

- **Fremdkörpergefühl im Auge**

Packungsbeilage

- Abschnitt 4

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

- **Kurzatmigkeit**

- **Fremdkörpergefühl im Auge**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	22. Dezember 2016
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	22. Februar 2017