

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TRUSOPT

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält: 20,0 mg Dorzolamid (entsprechend 22,26 mg Dorzolamidhydrochlorid).

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen

Isotonische, gepufferte, leicht visköse wässrige Lösung von Dorzolamidhydrochlorid

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TRUSOPT ist indiziert:

- als Zusatztherapie zu Betablockern,
- als Monotherapie bei Patienten, die auf Betablocker nicht ansprechen oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind,

zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks bei:

- okulärer Hypertension,
- Offenwinkelglaukom,
- Pseudoexfoliationsglaukom.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bei Anwendung als Monotherapie beträgt die Dosierung 3x täglich einen Tropfen Dorzolamid in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.

Bei Anwendung als Kombinationstherapie mit einem topischen Betablocker beträgt die Dosierung 2x täglich einen Tropfen Dorzolamid in den Bindehautsack jedes erkrankten Auges.

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

Werden mehrere topische Augenmedikamente angewandt, sollten die Präparate in einem Abstand von mindestens 10 Minuten appliziert werden.

Weitere Informationen siehe unter Abschnitt 6.6 Hinweise für die Anwendung und Handhabung.

Anwendung bei Kindern

Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern sind noch nicht erwiesen.

4.3 Gegenanzeigen

Dorzolamid ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile dieses Produktes.

Dorzolamid wurde bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) oder mit hyperchlämischer Azidose nicht geprüft. Da die Ausscheidung von Dorzolamid und seinen Metaboliten überwiegend über die Niere erfolgt, ist Dorzolamid daher bei diesen Patienten kontraindiziert.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dorzolamid wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht geprüft und sollte daher bei solchen Patienten mit Vorsicht angewandt werden.

Die Therapie von Patienten mit akutem Winkelblockglaukom erfordert zu den topischen drucksenkenden Medikamenten zusätzliche therapeutische Maßnahmen. Dorzolamid wurde bei Patienten mit akutem Winkelblockglaukom nicht geprüft.

Dorzolamid ist ein Sulfonamid, das, obwohl topisch appliziert, systemisch resorbiert wird. Daher können bei topischer Anwendung dieselben Nebenwirkungen wie bei Sulfonamiden auftreten. Wenn Anzeichen schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, ist das Medikament abzusetzen.

Die Therapie mit oralen Carboanhydrasehemmern wurde mit Urolithiasis als Folge von Störungen des Säure-Base-Haushaltes, insbesondere bei Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen in Verbindung gebracht. Obwohl keine Störungen des Säure-Base-Haushaltes bei Dorzolamid beobachtet wurden, wurde selten über Urolithiasis berichtet. Da Dorzolamid ein topischer Carboanhydrasehemmer ist, der systemisch resorbiert wird, kann für Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen ein erhöhtes Risiko für Urolithiasis während der Anwendung von Dorzolamid bestehen.

In klinischen Studien wurde bei Langzeitgabe von Dorzolamid über lokale Nebenwirkungen am Auge, in erster Linie Konjunktivitis und Lidreaktionen berichtet. Einige dieser Reaktionen zeigten das klinische Bild und den Verlauf einer allergieartigen Reaktion, die sich nach Absetzen der medikamentösen Therapie zurückbildete. Wenn solche Reaktionen beobachtet werden, sollte ein Abbruch der Therapie erwogen werden.

Möglicherweise besteht eine additive Wirkung der bekannten systemischen Wirkungen der Carboanhydrasehemmung bei Patienten, die einen oral applizierten Carboanhydrasehemmer und Dorzolamid erhalten. Die gleichzeitige Gabe von Dorzolamid und oralen Carboanhydrasehemmern wird nicht empfohlen.

Es wurde über Hornhautödeme und irreversible Hornhautdekomensationen bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Hornhautdefekten und/oder intraokularer Operation in der Anamnese während der Anwendung von TRUSOPT 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 gleichzeitig mit okulärer Hypotonie berichtet.

Dorzolamid wurde bei Kontaktlinsenträgern nicht untersucht. TRUSOPT enthält jedoch den Konservierungsstoff Benzalkoniumchlorid, der von weichen Kontaktlinsen resorbiert werden kann. Daher sollte Dorzolamid während des Tragens weicher Kontaktlinsen nicht angewendet werden. Kontaktlinsen sollten vor der Anwendung der Tropfen herausgenommen und erst 15 Minuten nach der Anwendung wieder eingesetzt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gezielte Studien hinsichtlich Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten wurden mit Dorzolamid nicht durchgeführt.

In klinischen Studien wurde Dorzolamid gleichzeitig mit den folgenden Medikamenten ohne Auftreten von Wechselwirkungen angewandt: Timolol-Augentropfen, Betaxolol-Augentropfen und systemische Medikamente einschließlich ACE-Hemmern, Kalziumkanalblockern, Diuretika, nicht steroidaler Antiphlogistika einschließlich Acetylsalicylsäure sowie Hormonen (z.B. Östrogen, Insulin, Thyroxin). Das Zusammenwirken von Dorzolamid und Miotika sowie adrenergen Agonisten während der Glaukomtherapie wurde nicht abschließend ausgewertet.

Dorzolamid ist ein Carboanhydrasehemmer, der, obwohl topisch appliziert, systemisch resorbiert wird. In klinischen Studien traten Störungen des Säure-Base-Haushaltes unter Dorzolamid nicht auf. Jedoch wurden diese Störungen bei Gabe von oralen Carboanhydrasehemmern beobachtet und führten in einigen Fällen zu Wechselwirkungen (z.B. toxische Wirkung unter hoch dosierter Therapie mit Salicylaten). Daher sollte die Möglichkeit solcher Wechselwirkungen bei Patienten, die Dorzolamid erhalten, berücksichtigt werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden keine Untersuchungen bei Schwangeren durchgeführt. Dorzolamid sollte während der Schwangerschaft nicht angewandt werden. Bei Kaninchen wurden bei Gabe maternotoxischer Dosen in Verbindung mit einer metabolischen Azidose Missbildungen der Wirbelkörper beobachtet.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob dieses Medikament in die Muttermilch übertritt. Dorzolamid sollte während der Stillzeit nicht angewandt werden. Bei säugenden Ratten wurde beim Nachkömmling eine Verringerung der Körpergewichtszunahme beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Mögliche Nebenwirkungen, wie Benommenheit und Sehstörungen, können die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (siehe auch 4.8 Nebenwirkungen).

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden entweder in klinischen Studien oder nach Markteinführung beobachtet:

Augenerkrankungen:

Brennen und Stechen, Verschwommensehen, Jucken der Augen, Tränen, Konjunktivitis, Lidentzündung, Lidreizung, Krustenbildung an den Augenlidern, Reizungen z.B. Rötung, Schmerzen, Keratitis superficialis punctata, Hornhautödeme, Iridozyklitis, vorübergehende Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete), okuläre Hypotonie und Aderhautabhebung nach fistulierenden Augenoperationen (siehe auch 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Allgemeinerkrankungen:

Überempfindlichkeit: subjektive und objektive Symptome von lokalen Reaktionen (palpebrale Reaktionen) und systemischen allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria und Pruritus, Exantheme, Kurzatmigkeit, selten Bronchospasmen

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts: bitterer Geschmack, Übelkeit, Mundtrockenheit, Reizung im Rachenbereich

Erkrankungen der Atemwege: Epistaxis

Hauterkrankungen: Kontaktdermatitis

Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerzen, Schwäche/Müdigkeit, Benommenheit, Parästhesien

Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Urolithiasis

Laborbefunde: Dorzolamid wurde nicht mit klinisch relevanten Elektrolytverschiebungen in Verbindung gebracht.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Informationen hinsichtlich der Überdosierung beim Menschen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von Dorzolamidhydrochlorid vor. Folgendes wurde bei oraler Einnahme berichtet: Somnolenz; topische Applikation: Übelkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, verändertes Träumen und Dysphagie.

Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Elektrolytverschiebungen, Entwicklung einer Azidose und möglicherweise Auswirkungen auf das ZNS können auftreten. Serum-Elektrolytspiegel (insbesondere Kalium) und der pH-Wert des Blutes sollten überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: S01 EC 03

Topische Antiglaukomatosa-Carboanhydrasehemmer

Wirkungsmechanismus

Die Carboanhydrase (CA) ist ein Enzym, das in vielen Körpergeweben einschließlich dem Auge vorhanden ist. Beim Menschen liegt die Carboanhydrase als eine Reihe von Isoenzymen vor, wobei das aktivste Isoenzym, die Carboanhydrase II (CA-II), in erster Linie in den roten Blutkörperchen, aber auch in anderen Geweben vorkommt. Die Hemmung der Carboanhydrase im Ziliarkörper des Auges verringert die Kammerwasserproduktion. Daraus resultiert eine Augeninnendrucksenkung.

TRUSOPT enthält Dorzolamidhydrochlorid, einen potenten Inhibitor der menschlichen Carboanhydrase II. Nach topischer Applikation am Auge senkt Dorzolamid den Augeninnendruck, unabhängig davon, ob ein Glaukom besteht oder nicht. Erhöhter Augeninnendruck ist ein Hauptrisikofaktor bei der Entstehung von Sehnervenschäden und Gesichtsfeldverlust. Dorzolamid erzeugt keine Pupillenverengung und senkt den intraokularen Druck ohne Nebenwirkungen wie Nachtblindheit und Akkommodationsspasmus. Dorzolamid hat nur eine sehr geringe bzw. keine Auswirkung auf die Herzfrequenz oder den Blutdruck.

Topisch angewandte Betablocker senken ebenfalls den Augeninnendruck durch Verringerung der Kammerwasserproduktion, jedoch über einen anderen Wirkmechanismus. Studien haben gezeigt, dass durch Zugabe von Dorzolamid zu einem topischen Betablocker eine zusätzliche Augeninnendrucksenkung erreicht wird. Dieser Befund stimmt mit den berichteten additiven Wirkungen von Betablockern und oralen Carboanhydrasehemmern überein.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirkungen

Bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension erwies sich die Wirksamkeit von Dorzolamid dreimal täglich als Monotherapie (Augeninnendruck-Ausgangswert ≥ 23 mmHg) oder zweimal täglich als Zusatztherapie zu topischen Betablockern (Augeninnendruck-Ausgangswert ≥ 22 mmHg) in umfangreichen klinischen Studien mit einer Dauer bis zu einem Jahr. Die augeninnendrucksenkende Wirkung von Dorzolamid als Monotherapie und als Zusatztherapie hielt den ganzen Tag an und konnte während der Langzeitgabe aufrechterhalten werden. Die Wirksamkeit der Langzeit-Monotherapie war vergleichbar mit der von Betaxolol und etwas geringer als bei Timolol. Bei Anwendung als Zusatztherapie zu topischen Betablockern wies Dorzolamid eine zusätzliche Augeninnendrucksenkung vergleichbar mit Pilocarpin 2 % viermal täglich auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Gegensatz zur oralen Gabe von Carboanhydrasehemmern entfaltet die topische Anwendung von Dorzolamidhydrochlorid ihre Wirkung direkt im Auge bei einer wesentlich niedrigeren Dosis und daher geringerer systemischer Ex-

position. In klinischen Studien führte dies zu einer Augeninnendrucksenkung ohne Störungen des Säure-Base-Haushaltes oder Elektrolytverschiebungen, die charakteristisch sind für oral verabreichte Carboanhydrasehemmer.

Nach topischer Applikation gelangt Dorzolamid in den systemischen Blutkreislauf. Um das mögliche Ausmaß einer systemischen Carboanhydrasehemmung nach topischer Gabe zu erfassen, wurden die Konzentrationen von Wirksubstanz und Metaboliten 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 extrem niedrige Konzentrationen der freien Wirksubstanz im Plasma verbleiben. Die Wirksubstanz bildet einen einzigen N-Desethyl-Metaboliten, der die Carboanhydrase II (CA-II) nicht so wirksam wie die Wirksubstanz, aber auch 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 auch eine mäßige Plasma-Proteinbindung (ca. 33 %) auf. Dorzolamid wird in erster Linie unverändert im Urin ausgeschieden; der Metabolit wird ebenfalls im Urin ausgeschieden. Nach Beendigung der Gabe wird Dorzolamid nicht linear aus den roten Blutkörperchen ausgewaschen, was zunächst zu einem raschen Konzentrationsabfall, gefolgt von einer langsameren Eliminationsphase mit einer Halbwertszeit von ca. vier Monaten führt.

Nach oraler Gabe von Dorzolamid zur Simulation der maximalen systemischen Exposition nach Langzeitanwendung der topischen Form am Auge wurde innerhalb von 13 Wochen ein Gleichgewicht („Steady State“) erreicht. Im „Steady State“ befanden sich weder freie Substanz noch der Metabolit im Plasma; die Carboanhydrasehemmung in den roten Blutkörperchen war geringer, als für eine pharmakologische Wirkung auf Nierenfunktion oder Atmung für notwendig erachtet wurde. Vergleichbare pharmakokinetische Ergebnisse wurden nach topischer Dauertherapie mit Dorzolamid beobachtet.

Einige ältere Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (geschätzte Kreatinin-Clearance 30 – 60 ml/min) wiesen jedoch höhere Metabolitenkonzentrationen in den roten Blutkörperchen auf, doch konnten mit diesem Befund keine wesentlichen Unterschiede in der Carboanhydrasehemmung und keine klinisch signifikanten systemischen Nebenwirkungen direkt in Verbindung gebracht werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Hauptbefunde in Tierstudien mit oral verabreichtem Dorzolamidhydrochlorid standen in Bezug zur pharmakologischen Wirkung der systemischen Carboanhydrasehemmung. Einige dieser Befunde waren Spezies-spezifisch und/oder waren die Folge von metabolischer Azidose.

In klinischen Studien entwickelten Patienten keine Anzeichen einer metabolischen Azidose oder Serum-Elektrolytverschiebungen, die auf eine systemische Carboanhydrasehemmung hinweisen. Daher ist nicht zu erwarten, dass die in Tierstudien erfassten Wirkungen bei Patienten unter therapeutischen Dosen von Dorzolamid beobachtet werden könnten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Hydroxyethylcellulose, D-Mannitol, Natriumcitrat 2 H₂O, Natriumhydroxid (zur Einstellung q. s. pH = 5,65), Benzalkoniumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Entsprechend der in Portugal und Italien festgelegten Haltbarkeitsdauer.

Nach Anbruch der Flasche darf Dorzolamid höchstens 28 Tage lang verwendet werden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Die Flasche im Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tropfflasche ist ein durchsichtiger Polyethylen-Behälter von hoher Dichte mit einer versiegelten Messtropfspitze, einem flexiblen, geriffelten Seitenbereich, auf den gedrückt wird um die Tropfen zu lösen, sowie einer zweiteiligen Verschlusskappe. Der Mechanismus dieser zweiteiligen Verschlusskappe führt dazu, dass beim Erstgebrauch die versiegelte Messtropfspitze durchstoßen wird. Danach rasten beide Teile der Verschlusskappe ineinander ein, so

dass während der Aufbrauchzeit nur eine Verschlusskappe vorhanden ist. Zur Versiegelung ist ein Sicherheitsstreifen am Flaschenetikett vorhanden. Die Ocumeter-Plus-Tropfflasche enthält 5 ml Lösung.

TRUSOPT ist in den folgenden Packungsgrößen erhältlich:

- 1 x 5 ml (eine Flasche mit 5 ml) (N1)
- 3 x 5 ml (drei Flaschen mit je 5 ml) (N2)
- 6 x 5 ml (sechs Flaschen mit je 5 ml) N 3

6.6 Hinweise für die Anwendung und Handhabung

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Spitze des Tropfers nicht mit den Augen und den die Augen umgebenden Geweben in Berührung kommen darf.

Die Patienten sollten auch darauf hingewiesen werden, dass Augentropfen bei nicht ordnungsgemäßer Handhabung durch 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.

Die Patienten sollten über die korrekte Handhabung der Ocumeter-Plus-Tropfflasche informiert werden.

Hinweise für die Anwendung

1. Vergewissern Sie sich vor der ersten Anwendung des Medikamentes, dass der Sicherheitsstreifen an der Vorderseite der Flasche unversehrt ist. Ein Spalt zwischen Flasche und Verschlusskappe ist bei ungeöffneter Tropfflasche normal.
2. Ziehen Sie den Sicherheitsstreifen ab um die Versiegelung zu brechen.
3. Zum Öffnen der Flasche schrauben Sie die Verschlusskappe in Pfeilrichtung auf.
4. Beugen Sie den Kopf nach hinten und ziehen Sie das Unterlid leicht herab, damit sich zwischen Ihrem Augenlid und Ihrem Auge eine Tasche bildet.
5. Kippen Sie die Flasche und drücken Sie leicht mit dem Daumen oder dem Zeigefinger auf den „Druckpunktbereich“, bis ein einzelner Tropfen in das Auge gelangt, wie von Ihrem Arzt angewiesen.
Berühren Sie mit der Tropferspitze nicht Ihr Auge oder Augenlid.
6. Falls von Ihrem Arzt angeordnet, wiederholen Sie die Schritte 4 und 5 am anderen Auge.
7. Schrauben Sie die Verschlusskappe wieder fest auf die Flasche. Überdrehen Sie die Verschlusskappe jedoch nicht.
8. Die speziell entwickelte Tropferspitze gibt einen genau abgemessenen Tropfen ab. Vergrößern Sie deshalb bitte NICHT die Öffnung der Tropferspitze.
9. Der letzte Rest von Trusopt kann aufgrund der Beschaffenheit der Flasche nicht ausgetropft werden. Dies sollte Sie nicht beunruhigen, da eine Extramenge Trusopt hinzugefügt wurde und Ihnen die volle von Ihrem Arzt verschriebene Menge von 5 ml zur Verfügung steht. Versuchen Sie nicht die Restmenge aus der Flasche zu entfernen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Import, Umpackung und Vertrieb: Pharma Westen Ges.m.b.H., 51381 Leverkusen

8. ZULASSUNGSNUMMER

51661.00.00

9. TAG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08.10.2001

10. STAND DER INFORMATION

März 2002

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig