

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TRUSOPT-S® 20 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält:

22,26 mg Dorzolamidhydrochlorid entsprechend 20 mg Dorzolamid und ein Tropfen enthält ungefähr 0,8 mg Dorzolamidhydrochlorid entsprechend 0,7 mg Dorzolamid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis

Klare, farblose bis annähernd farblose, leicht visköse Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

TRUSOPT-S® 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 und Art der Anwendung

#### Dosierung

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

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

Wenn von einem anderen Antiglaukomatosemittel auf Dorzolamid umgestellt wird, sollte dieses Arzneimittel noch einen Tag lang in der adäquaten Dosierung angewendet, 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.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihre Hände vor der Anwendung zu waschen, und darauf zu achten, dass die Tropferspitze des Behältnisses nicht mit den Augen oder der Umgebung der Augen in Berührung kommt.

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 durch kontaminierte Augentropfen verursacht sein.

TRUSOPT-S® ist eine sterile Lösung ohne Konservierungsmittel.

Die Lösung jedes Einzeldosisbehältnisses muss sofort nach dem Öffnen am (an den) erkrankten Auge(n) angewendet werden. Da nach dem Öffnen des Einzeldosisbehältnisses die Sterilität nicht mehr gewährleistet ist, müssen eventuelle Reste des Inhalts sofort nach der Anwendung entsorgt werden. Jedes Einzeldosisbehältnis enthält genügend Lösung für beide Augen.

#### Kinder und Jugendliche

Über die 3-mal tägliche Anwendung von Dorzolamid (mit Konservierungsmittel) bei pädiatrischen Patienten sind begrenzte klinische Daten verfügbar (Informationen über Dosierung bei pädiatrischen Patienten siehe Abschnitt 5.1).

#### Art der Anwendung

1. Waschen Sie sich die Hände.
2. Nehmen Sie den Streifen mit den Behältnissen aus dem Beutel.
3. Lösen Sie ein Einzeldosisbehältnis vom Streifen.
4. Legen Sie den verbleibenden Streifen wieder in den Beutel und falten Sie den Rand, um den Beutel zu verschließen.
5. Öffnen Sie das Behältnis, indem Sie den Verschluss abdrehen.
6. Halten Sie das Behältnis zwischen Daumen und Zeigefinger. Beachten Sie, dass die Spitze des Behältnisses nicht mehr als 5 mm über den Rand des Zeigefingers hinausreichen sollte.
7. Legen Sie den Kopf in den Nacken oder legen Sie sich hin. Legen Sie Ihre Hand auf die Stirn. Ihr Zeigefinger sollte auf Ihrer Augenbraue oder auf dem Nasenrücken liegen. Schauen Sie nach oben. Ziehen Sie mit der anderen Hand das untere Augenlid nach unten. **Das Behältnis darf das Auge oder den Bereich um das Auge nicht berühren.** Drücken Sie leicht auf das Behältnis und lassen Sie einen Tropfen in den Zwischenraum zwischen dem unteren Augenlid und dem Auge fallen. Blinzeln Sie nicht, während Sie den Tropfen in Ihr Auge träufeln. Jedes Einzeldosisbehältnis enthält genügend Lösung für beide Augen.
8. Schließen Sie Ihre Augen 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. 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.
9. Wischen Sie überschüssige Flüssigkeit von der Haut um das Auge ab.
10. Bewahren Sie die übrigen Einzeldosisbehältnisse im Beutel auf und verbrauchen Sie diese innerhalb von 15 Tagen nach Öffnen des Beutels. Wenn 15 Tage nach Öffnen des Folienbeutels noch Einzeldosisbehältnisse übrig sind, soll-

ten diese weggeworfen werden und ein neuer Folienbeutel geöffnet werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die Therapie von Patienten mit akutem Winkelblockglaukom erfordert außer Augeninnendruck senkenden Arzneimitteln zusätzliche therapeutische Maßnahmen. Dorzolamid wurde bei Patienten mit akutem Winkelblockglaukom nicht untersucht.

Dorzolamid besitzt eine Sulfonamidogruppe, die auch bei Sulfonamiden vorkommt, und wird, obwohl topisch appliziert, systemisch resorbiert. Daher können bei topischer Anwendung dieselben Nebenwirkungen wie unter systemischer Anwendung von Sulfonamiden auftreten, auch schwerwiegende Reaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse. Wenn Anzeichen schwerwiegender Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, ist dieses Arzneimittel abzusetzen.

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

Wenn allergische Reaktionen (z. B. Konjunktivitis und Augenlidreaktionen) beobachtet werden, sollte ein Abbruch der Therapie erwogen werden.

Bei Patienten, die einen oralen Carboanhydrasehemmer und Dorzolamid erhalten, kann es möglicherweise zu einer additiven systemischen Wirkung der Carboanhydrasehemmer kommen. Die gleichzeitige Anwendung von Dorzolamid und oralen Carboanhydrasehemmern wird nicht empfohlen.

Während der Anwendung von TRUSOPT® (mit Konservierungsmittel im Mehrfachdosenbehältnis) wurde bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Hornhautdefekten und/oder intraokularen Operationen in

der Anamnese über Hornhautödeme und irreversible Hornhautdekomensationen berichtet. Topisches Dorzolamid sollte bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Nach fistulierenden Operationen wurde bei Anwendung von Arzneimitteln, die die Kammerwasserproduktion hemmen, über Aderhautabhebungen bei gleichzeitiger okulärer Hypotonie berichtet.

TRUSOPT-S® wurde bei Kontaktlinsen-trägern nicht untersucht.

#### Kinder und Jugendliche

Dorzolamid wurde bei Frühgeborenen, die vor der 36. Schwangerschaftswoche geboren wurden, und bei Neugeborenen unter einer Woche Lebensalter nicht geprüft. Patienten mit ausgeprägter Unreife der Nierentubuli sollten aufgrund des möglichen Risikos einer metabolischen Azidose Dorzolamid nur nach gründlicher Abwägung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses erhalten.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

In klinischen Studien wurde Dorzolamid gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln ohne Auftreten von Wechselwirkungen angewandt: Timolol-Augentropfen, Betaxolol-Augentropfen und systemischen Arzneimitteln einschließlich ACE-Hemmern, Kalziumkanalblockern, Diuretika, nicht steroidalen Antirheumatika einschließlich Acetylsalicylsäure sowie Hormonen (z. B. Östrogen, Insulin, Thyroxin).

Die Wechselwirkungen von Dorzolamid mit Miotika sowie adrenergen Agonisten während der Glaukomtherapie wurden nicht ausführlich untersucht.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Dorzolamid sollte während der Schwangerschaft nicht angewandt werden. Es liegen keine oder nur begrenzte Daten über die Anwendung von Dorzolamid bei schwangeren Frauen vor. Bei Kaninchen führte Dorzolamid unter maternotoxischen Dosen zu teratogenen Effekten (siehe Abschnitt 5.3).

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid bzw. die Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übertreten.

Die verfügbaren pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus Tierversuchen haben einen Übergang von Dorzolamid bzw. den Metaboliten in die Muttermilch gezeigt. Es muss entschieden werden, ob abgestellt wird oder die Therapie mit TRUSOPT-S® unterbrochen oder beendet wird, wobei der Vorteil des Stillens für das Kind gegen den Nutzen der Therapie für die Mutter abgewogen werden muss. Ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind kann nicht ausgeschlossen werden.

##### Fertilität

Daten aus Tierversuchen lassen nicht darauf schließen, dass die Behandlung mit Dorzolamid Einfluss auf die Fertilität von Männern oder Frauen hat. Es liegen keine Daten vom Menschen vor.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Studien zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht durchgeführt. Mögliche Nebenwirkungen, wie Schwindel und Sehstörungen, können die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Eine doppelblinde, aktiv-kontrollierte (TRUSOPT® im Mehrfachdosenbehältnis) zweiphasige multizentrische Cross-over-Studie mit multiplen Dosen ergab ein vergleichbares Sicherheitsprofil von TRUSOPT-S® und TRUSOPT® (im Mehrfachdosenbehältnis).

TRUSOPT® (mit Konservierungsmittel im Mehrfachdosenbehältnis) wurde an mehr als 1.400 Personen in kontrollierten und nicht kontrollierten klinischen Studien untersucht. In Langzeitstudien wurden 1.108 Patienten mit TRUSOPT® (im Mehrfachdosenbehältnis) als Monotherapie oder als Zusatztherapie zu einem topischen Betablocker behandelt. Dabei waren arzneimittelbedingte Nebenwirkungen am Auge die häufigste Ursache eines Therapieabbruchs bei ca. 3 % der Patienten, insbesondere Konjunktivitis und Reaktionen am Augenlid.

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

[*Sehr häufig* ( $\geq 1/10$ ), *häufig* ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ), *gelegentlich* ( $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$ ), *selten* ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), *nicht bekannt* (*Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar*)]

##### **Erkrankungen des Nervensystems:**

*Häufig:* Kopfschmerzen

*Selten:* Schwindel, Parästhesien

##### **Augenerkrankungen:**

*Sehr häufig:* Brennen und Stechen

*Häufig:* Keratitis superficialis punctata, Tränen, Konjunktivitis, Augenlidentzündung, Jucken der Augen, Augenlidreizung, verschwommenes Sehen

*Gelegentlich:* Iridozyklitis

*Selten:* Reizungen wie Rötung, Schmerzen, Krustenbildung an den Augenlidern, vorübergehende Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete), Hornhautödem, okuläre Hypotonie, Aderhautabhebung nach fistulierenden Augenoperationen

*Nicht bekannt:* Fremdkörpergefühl im Auge

##### **Herzkrankungen:**

*Nicht bekannt:* Palpitationen, Tachykardie

##### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:**

*Selten:* Epistaxis

*Nicht bekannt:* Dyspnoe

##### **Gefäßkrankungen:**

*Nicht bekannt:* Hypertonie

##### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:**

*Häufig:* Übelkeit, bitterer Geschmack

*Selten:* Reizung im Rachenbereich, trockener Mund

##### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:**

*Selten:* Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)

##### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege:**

*Selten:* Urolithiasis

##### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:**

*Häufig:* Schwäche/Müdigkeit

*Selten:* Überempfindlichkeit: Anzeichen und Symptome von lokalen Reaktionen (Reaktionen am Augenlid) und systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria und Pruritus, Exantheme, Kurzatmigkeit, selten Bronchospasmen

##### **Untersuchungen:**

Dorzolamid wurde nicht mit klinisch relevanten Elektrolytstörungen in Verbindung gebracht.

##### Kinder und Jugendliche:

siehe Abschnitt 5.1.

##### 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Es liegen nur begrenzte Informationen hinsichtlich einer Überdosierung beim Menschen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von Dorzolamidhydrochlorid vor.

##### Symptome

Folgendes wurde bei oraler Einnahme berichtet: Somnolenz; bei topischer Applikation: Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, verändertes Träumen und Dysphagie.

##### Behandlung

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

#### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

##### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel und Miotika, Carboanhydrasehemmer, Dorzolamid  
ATC-Code: S01 EC 03

### Wirkmechanismus

Die Carboanhydrase (CA) ist ein Enzym, das in vielen Körpergeweben einschließlich des Auges vorkommt. Beim Menschen sind mehrere Isoenzyme der Carboanhydrase vorhanden. Das aktivste Isoenzym ist die Carboanhydrase II (CA-II), die 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 (IOP).

TRUSOPT-S® im Einzeldosisbehältnis enthält Dorzolamidhydrochlorid, einen potenten Inhibitor der humanen Carboanhydrase II. Nach topischer Applikation am Auge senkt Dorzolamid den erhöhten Augeninnendruck, unabhängig davon, ob ein Glaukom besteht oder nicht. Der erhöhte 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 besitzt eine sehr geringe bzw. keine Wirkung auf die Herzfrequenz oder den Blutdruck.

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

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### Erwachsene Patienten

In groß angelegten klinischen Studien mit bis zu einjähriger Dauer bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension zeigte sich die Wirksamkeit von Dorzolamid als Monotherapie bei dreimal täglicher Anwendung (Augeninnendruck-Ausgangswert  $\geq 23$  mmHg) oder als Zusatztherapie zu topischen Betablockern bei zweimal täglicher Anwendung (Augeninnendruck-Ausgangswert  $\geq 22$  mmHg). Die Augeninnendrucksenkende Wirkung von Dorzolamid als Monotherapie und als Zusatztherapie hielt während des ganzen Tages an und konnte auch in der Langzeitanwendung aufrechterhalten werden. Die Wirksamkeit bei langfristiger Monotherapie war vergleichbar mit der von Betaxolol und etwas geringer als bei Timolol. Bei Anwendung als Zusatztherapie zu topischen Betablockern war die zusätzliche Augeninnendrucksenkung von Dorzolamid vergleichbar mit 2 % Pilocarpin viermal täglich.

In einer doppelblinden, aktiv-kontrollierten (TRUSOPT® im Mehrfachdosenbehältnis) zweiphasigen multizentrischen Cross-over-Studie mit multiplen Dosen an 152 Patienten mit einem erhöhten Augeninnendruck (Augeninnendruck-Ausgangswert  $\geq 22$  mmHg) in einem oder beiden Augen war die Augeninnendruck senkende Wirkung von TRUSOPT-S® der von TRUSOPT® (im Mehrfachdosenbehältnis) äquivalent. Das Sicher-

heitsprofil von TRUSOPT-S® entsprach dem von TRUSOPT® (im Mehrfachdosenbehältnis).

#### Kinder und Jugendliche

Eine 3-monatige, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie wurde bei 184 (122 unter Dorzolamid) pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Woche bis 6 Jahren mit Glaukom oder erhöhtem Augeninnendruck (Ausgangswert Augeninnendruck  $\geq 22$  mmHg) durchgeführt, um die Verträglichkeit einer 3-mal täglichen topischen Verabreichung von TRUSOPT® (mit Konservierungsmitteln) zu beurteilen. Bei ungefähr der Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsgruppen wurde ein kongenitales Glaukom diagnostiziert; andere häufige Ätiologien waren Sturge-Weber-Syndrom, iridocorneale mesenchymale Dysgenese sowie Aphakie. Die Verteilung nach Alter und Behandlungen in der Monotherapie-Phase war wie folgt:

	Dorzolamid 2 %	Timolol
Alterskohorte < 2 Jahre	n = 56 Altersbereich: 1 bis 23 Monate	Timolol <sup>1</sup> 0,25 % n = 27 Altersbereich: 0,25 bis 22 Monate
Alterskohorte $\geq 2$ – < 6 Jahre	n = 66 Altersbereich: 2 bis 6 Jahre	Timolol 0,50 % n = 35 Altersbereich: 2 bis 6 Jahre

<sup>1</sup> gelbildendes Timolol

In beiden Alterskohorten zusammen wurden rund 70 Patienten mindestens 61 Tage und rund 50 Patienten 81 – 100 Tage behandelt.

Wenn der Augeninnendruck in Monotherapie mit Dorzolamid- oder Timolol-gelbildenden Augentropfen unzureichend kontrolliert war, wurde die Untersuchung als offene Studie wie folgt weitergeführt:

30 Patienten < 2 Jahren wechselten zu einer Kombinationstherapie mit gelbildenden Timolol-Augentropfen 0,25 % einmal/Tag und Dorzolamid 2 % dreimal/Tag;

30 Patienten  $\geq 2$  Jahren wechselten zu einer Fixkombination 2 % Dorzolamid/0,5 % Timolol zweimal/Tag.

Insgesamt ergaben sich in dieser Studie keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken bei pädiatrischen Patienten: Bei ungefähr 26 % (20 % unter Dorzolamid-Monotherapie) der pädiatrischen Patienten wurden arzneimittelbedingte Nebenwirkungen beobachtet. Die meisten davon waren lokale, nicht schwerwiegende Wirkungen auf die Augen wie Augenbrennen und -stechen, Injektion und Augenschmerzen. Bei einem kleinen Prozentsatz < 4 % wurden Hornhautödeme oder Trübungen beobachtet. Lokale Reaktionen kamen bei der Vergleichssubstanz ähnlich häufig vor. In den Daten nach Markteinführung wurde über metabolische Azidose insbesondere bei sehr jungen Patienten mit Unreife/Beeinträchtigung der Nieren berichtet.

Wirksamkeitsstudien bei pädiatrischen Patienten deuten darauf hin, dass die mittlere Abnahme des Augeninnendrucks in der Dorzolamidgruppe der mittleren Abnahme des Augeninnendrucks der Timololgruppe entsprach, selbst wenn zahlenmäßig ein

kleiner Vorteil unter Timolol zu beobachten war.

Wirksamkeitsstudien über einen längeren Zeitraum (> 12 Wochen) sind nicht verfügbar.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Gegensatz zur oralen Anwendung von Carboanhydrasehemmern ermöglicht die topische Anwendung von Dorzolamidhydrochlorid eine direkte Wirkung des Wirkstoffs am Auge bei einer wesentlich niedrigeren Dosis und daher geringerer systemischer Belastung. In klinischen Studien führte dies zu einer Augeninnendrucksenkung ohne Störungen des Säure-Base-Haushaltes oder Elektrolytverschiebungen, die charakteristisch für oral angewandte Carboanhydrasehemmer sind.

Nach topischer Applikation gelangt Dorzolamid in den systemischen Blutkreislauf. Zur Erfassung einer möglichen systemischen Carboanhydrasehemmung nach topischer Anwendung 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 Anwendung wird Dorzolamid nicht linear aus den roten Blutkörperchen ausgewaschen, was anfangs zu einem raschen Konzentrationsabfall führt, gefolgt von einer langsameren Eliminationsphase mit einer Halbwertszeit von ca. vier Monaten.

Nach oraler Anwendung 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 Kreatinin-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.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wichtigsten Befunde in Tierstudien, die nach oral verabreichtem Dorzolamidhydrochlorid beobachtet wurden, beruhten auf der pharmakologischen Wirkung der systemischen Carboanhydrasehemmung. Einige dieser Befunde waren Spezies-spezifisch und/oder waren die Folge einer metabolischen Azidose. Bei Kaninchen wurden bei Anwendung maternotoxischer Dosen in Verbindung mit einer metabolischen Azidose Missbildungen der Wirbelkörper beobachtet.

In klinischen Studien wurden bei Patienten keine Anzeichen einer metabolischen Azidose oder von Serum-Elektrolytverschiebungen beobachtet, die auf eine systemische Carboanhydrasehemmung hinweisen. Daher ist nicht zu erwarten, dass die in Tierstudien erfassten Wirkungen bei Patienten unter therapeutischen Dosen von Dorzolamid auftreten. Bei säugenden Ratten wurde ein erniedrigtes Körpergewicht der Nachkommen beobachtet. Bei männlichen und weiblichen Ratten, denen vor und während der Paarung Dorzolamid verabreicht wurde, wurde keine nachteilige Wirkung auf die Fertilität beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hytellose,  
Mannitol (Ph. Eur.) (E 421),  
Natriumcitrat 2 H<sub>2</sub>O (E 331),  
Natriumhydroxid (E 524) zur pH-Einstellung,  
Wasser für Injektionszwecke.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Nach Anbruch des Beutels sollte Trusopt-S® nicht länger als 15 Tage verwendet werden. Danach sind nicht verbrauchte Einzeldosisbehältnisse zu entsorgen.

Das geöffnete Einzeldosisbehältnis muss sofort nach der ersten Anwendung entsorgt werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

TRUSOPT-S® ist in 0,2-ml-Einzeldosisbehältnissen aus weichem Polyethylen in einem Aluminiumfolienbeutel erhältlich.

Packungsgrößen:

30 × 0,2 ml (2 Beutel mit je 15 Einzeldosisbehältnissen oder 3 Beutel mit je 10 Einzeldosisbehältnissen)

60 × 0,2 ml (4 Beutel mit je 15 Einzeldosisbehältnissen oder 6 Beutel mit je 10 Einzeldosisbehältnissen)

120 × 0,2 ml (8 Beutel mit je 15 Einzeldosisbehältnissen oder 12 Beutel mit je 10 Einzeldosisbehältnissen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Santen Oy  
Niittyhaankatu 20  
33720 Tampere  
Finnland

### Örtlicher Vertreter:

Santen GmbH  
Erika-Mann-Straße 21  
80636 München  
Telefon-Nr.: 089 84 80 78-0  
Telefax-Nr.: 089 84 80 78-60  
Email: mail@santen.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

63083.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
14.10.2005

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
11.11.2009

## 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

