

1. Bezeichnung des Arzneimittels

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

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml enthält 22,26 mg Dorzolamidhydrochlorid (entsprechend 20 mg Dorzolamid) und 6,83 mg Timololmaleat (entsprechend 5 mg Timolol).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung Benzalkoniumchlorid 0,075 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen, Lösung

Klare, farblose bis hellgelbe, sterile Lösung, frei von sichtbaren Partikeln, pH-Wert zwischen 5,45 und 5,75, Osmolarität 237–317 mOsm/kg.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Indiziert für die Behandlung des erhöhten Augeninnendruckes (IOD) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder pseudoexfoliativem Glaukom oder sekundärem Offenwinkelglaukom, wenn eine Monotherapie mit einem topischen Betablocker nicht ausreichend ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene:

Die Dosis beträgt zweimal täglich einen Tropfen in den Bindehautsack des betroffenen Auges.

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Die mögliche systemische Resorption wird reduziert, wenn man nach der Anwendung etwa 2 Minuten lang mit dem Finger Druck auf den Tränenkanal ausübt oder die Augenlider schließt. Dies kann zu einer Verminderung der systemischen Nebenwirkungen und einem Anstieg der lokalen Wirkung führen. Falls ein anderes Ophthalmikum verwendet wird, sollten Arutidor und das andere Arzneimittel in einem Abstand von mindestens 10 Minuten angewendet werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihre Hände vor der Anwendung zu waschen und eine Berührung der Tropferspitze des Behältnisses mit den Augen und der Umgebung der Augen zu vermeiden.

Die Patienten sollten auch darauf hingewiesen werden, dass Augentropfen bei nicht ordnungsgemäßer Handhabung durch ubiquitäre Bakterien kontaminiert werden können, was zu Augeninfektionen führen kann. Die Verwendung von kontaminierten Augentropfen kann zu einer schweren Augenschädigung und nachfolgendem Verlust der Sehkraft führen.

Die Patienten sollten über die korrekte Handhabung der Flasche informiert werden.

Gebrauchsanleitung:

1. Der Patient soll die Hände waschen und in einer bequemen Haltung sitzen oder stehen.
2. Die Kappe soll von der Flasche abgeschraubt werden.
3. Der Kopf sollte nach hinten geneigt sein, während das untere Augenlid des betroffenen Auges vorsichtig nach unten gezogen wird, sodass sich ein kleiner Zwischenraum zwischen Innenseite des unteren Augenlids und Augenlid bildet.
4. Die Tropferspitze der umgedreht gehaltenen Flasche sollte nah an das Auge geführt werden, ohne es jedoch zu berühren. DAS AUGEN ODER DAS AUGENLID DÜRFEN DIE TROPFERSPITZE DER FLASCHE NICHT BERÜHREN.
5. Die Flasche sollte so lange vorsichtig gedrückt werden, bis ein einzelner Tropfen in das Auge tropft (siehe Abbildung 1). Danach sollte das untere Augenlid wieder losgelassen werden.
6. Nach Anwendung von Arutidor Augentropfen sollte das Auge geschlossen und für ca. 2 Minuten mit dem Finger Druck auf den Tränenkanal des behandelten Auges ausgeübt werden. Dies reduziert eine mögliche systemische Resorption.
7. Wenn nötig, sollen Anleitungsschritte 3.–6. wiederholt werden, um das zweite Auge zu behandeln.
8. Sofort nach der Anwendung muss die Schutzkappe wieder fest auf die Flasche geschraubt werden.



Abb. 1

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Arutidor bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen.

Zurzeit vorliegende Daten zur Sicherheit bei Kindern zwischen 2 und 6 Jahren sind in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Pädiatrische Population

Die Wirksamkeit von Arutidor bei Kindern im Alter zwischen 0 und 18 Jahren ist bisher nicht untersucht worden.

Derzeit verfügbare Daten zur Sicherheit bei pädiatrischen Patienten im Alter zwischen 2 und 6 Jahren finden Sie unter Abschnitt 5.1., jedoch können keine Empfehlungen zur Dosierung gemacht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Arutidor ist kontraindiziert bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- reaktiven Atemwegserkrankungen einschließlich Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese oder schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialem Block, atrioventrikulärem Block zweiten oder dritten Grades (der nicht mit einem Schrittmacher kontrolliert wird), manifester Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock
- schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)

Diese Angaben beziehen sich auf die einzelnen Wirkstoffe und sind nicht nur auf die Kombination beschränkt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie andere topisch angewandte Ophthalmika wird Timolol systemisch absorbiert. Aufgrund der Beta-adrenergen Komponente Timolol, können die gleichen Arten kardiovaskulärer, pulmonaler und anderer unerwünschter Arzneimittelwirkungen auftreten wie bei systemischen Betarezeptorenblockern. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen nach Verabreichung topischer Ophthalmika ist niedriger als bei systemischer Verabreichung. Wie die systemische Absorption gesenkt werden kann, siehe Abschnitt 4.2..

Herzkrankungen

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronare Herzkrankung, Prinzmetal-Angina und Herzversagen) und gleichzeitiger blutdrucksenkender Therapie mit Betablockern müssen sorgfältig untersucht werden, um eine Therapie mit anderen Wirkstoffen zu erwägen. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sollten auf Anzeichen der Verschlechterung dieser Erkrankungen sowie auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen hin überwacht werden.

Aufgrund ihrer negativen Auswirkung auf die Überleitungszeit sollten Betablocker nur mit Vorsicht an Patienten mit Herzblock ersten Grades verabreicht werden.

Gefäßerkrankungen

Patienten mit schwerer peripherer Zirkulationsstörung/schweren Zirkulationserkrankungen (z.B. schwere Formen des Raynaud-Syndroms) sind mit Vorsicht zu behandeln.

Atemwegserkrankungen:

Nach Anwendung von ophthalmischen Beta-Blockern wurde über respiratorische und kardiale Reaktionen berichtet, bis hin zu Todesfällen aufgrund von Bronchospasmus bei Asthmatikern und in seltenen Fällen bei Patienten mit Herzversagen.

Arutidor sollte mit Vorsicht bei Patienten mit leichter/moderater chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet werden und nur dann, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Hypoglykämie/Diabetes

Beta-Blocker sollten an Patienten mit spontan auftretender Hypoglykämie bzw. an Patienten mit labilem Diabetes mit Vorsicht verabreicht werden, da Betablocker

**Arutidor 20 mg/ml + 5 mg/ml
Augentropfen, Lösung**

die Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie verbergen können.

Leberinsuffizienz

Arutidor wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht geprüft und sollte daher bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Immunologie und Überempfindlichkeit

Wie andere lokal verabreichte Ophthalmika kann dieses Arzneimittel systemisch aufgenommen werden. Dorzolamid enthält eine Sulfonamidgruppe, die auch in Sulfonamiden vorhanden ist. Daher können bei topischer Anwendung dieselben Nebenwirkungen wie unter systemischer Therapie mit Sulfonamiden auftreten. Wenn Anzeichen schwerwiegender Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss dieses Arzneimittel abgesetzt werden.

Lokale Nebenwirkungen am Auge, ähneln denen, die bei der Anwendung von Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen berichtet wurden, wurden auch bei Arutidor beobachtet. Bei Auftreten solcher Reaktionen sollte ein Abbruch der Behandlung mit Arutidor in Betracht gezogen werden.

Anaphylaktische Reaktionen

Patienten, bei denen anamnestisch eine Atopie oder eine schwere anaphylaktische Reaktion auf verschiedene Allergene bekannt ist, können unter Betablockern heftiger als normal auf eine wiederholte versehentliche, diagnostische oder therapeutische Exposition gegenüber solchen Allergenen reagieren. Solche Patienten sprechen möglicherweise nicht auf die übliche Adrenalindosis zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen an.

Andere Betablocker

Die Wirkung auf den Augeninnendruck bzw. die bekannten Wirkungen der systemischen Betablockade können verstärkt werden, wenn Arutidor an Patienten verabreicht wird, die bereits einen systemischen Betablocker erhalten. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Die Verwendung von zwei topischen Betablockern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Aderhautabhebung

Aderhautabhebung wurde im Zusammenhang mit der Verabreichung einer Therapie zur Unterdrückung der Kammerwasserbildung (z. B. Timolol, Acetazolamid) nach Filtrationsoperationen berichtet.

Anästhesie bei Operationen

Ophthalmische Präparate mit Betablockern können die systemischen Wirkungen der Beta-Agonisten, z. B. von Adrenalin, hemmen. Der Anästhesist sollte informiert werden, wenn der Patient derzeit Timolol erhält.

Begleittherapie

Die zusätzliche Gabe folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen:

- Dorzolamid und orale Carboanhydrasehemmer
- topische Betarezeptorenblocker

Absetzen der Behandlung

Wenn bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ein Absetzen von Timololmaleat enthaltenden Augentropfen erforderlich ist,

sollte dies wie bei systemischen Betablockern ausschleichend erfolgen.

Zusätzliche Wirkungen einer Betablockade

Eine Behandlung mit Betablockern kann bestimmte Symptome einer Hyperthyreose maskieren. Das abrupte Absetzen einer Betablockertherapie kann eine Verschlimmerung der Symptome herbeiführen. Eine Behandlung mit Betablockern kann die Symptome einer Myasthenia gravis verstärken.

Zusätzliche Wirkungen einer Carboanhydrasehemmung

Die Therapie mit oralen Carboanhydrasehemmern wurde mit einer Urolithiasis als Folge von Störungen des Säure-Basen-Haushaltes, insbesondere bei Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen, in Zusammenhang gebracht. Obwohl unter der Therapie mit Arutidor keine Störungen des Säure-Basen-Haushalts beobachtet wurden, wurde über seltene Fälle von Urolithiasis berichtet. Da Arutidor einen topischen Carboanhydrasehemmer enthält, der systemisch resorbiert wird, kann bei Patienten mit anamnestisch bekannten Nierensteinen ein erhöhtes Risiko für eine Urolithiasis während der Behandlung mit Arutidor bestehen.

Sonstiges

Die Therapie von Patienten mit akutem Winkelblockglaukom erfordert außer Medikamenten zur Senkung des Augeninnendrucks zusätzliche therapeutische Maßnahmen. Bei Patienten mit akutem Winkelblockglaukom wurde Arutidor nicht geprüft. Während der Anwendung von Dorzolamid wurde bei Patienten mit bestehenden chronischen Hornhautdefekten und/oder intraokularen Operationen in der Anamnese über Hornhautödem und irreversible Hornhautdekomensation berichtet. Bei solchen Patienten sollte topisches Dorzolamid mit Vorsicht angewendet werden. Ophthalmische Betablocker können trockene Augen hervorrufen. Patienten mit Hornhauterkrankungen sollten mit Vorsicht behandelt werden.

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

Wirkungen bei Dopingmissbrauch

Die Anwendung von Arutidor kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Verwendung von Kontaktlinsen und zusätzliche Informationen zum Konservierungsmittel

Arutidor enthält als Konservierungsmittel 0,075 mg/ml Benzalkoniumchlorid. Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen ist zu vermeiden. Benzalkoniumchlorid kann zur Verfärbung weicher Kontaktlinsen führen. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.

Benzalkoniumchlorid kann Augenirritationen und Trockene Augen hervorrufen und die Hornhautoberfläche schädigen. Arutidor sollte bei Patienten mit Trockenen Augen und/oder mit geschädigter Hornhaut nur mit Vorsicht angewendet werden. Diese Patienten sollten bei längerer Anwendung des Medikaments einer sorgfältigen Überwachung unterliegen.

Anhand der geringen zur Verfügung stehenden Daten ist kein Unterschied beim Profil der unerwünschten Nebenwirkungen bei Kindern oder Erwachsenen ersichtlich. Allgemein jedoch reagieren die Augen bei Kindern stärker auf äußere Reize als bei Erwachsenen. Falls Augentropfen Augenbrennen und Augenschmerzen verursachen (möglicherweise durch Konservierungsmittel) kann dies die Anwendungstreue bei Kindern beeinträchtigen.

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 5.1.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Wechselwirkungsstudien mit Arutidor durchgeführt.

In klinischen Studien wurden Dorzolamid/Timolol Augentropfen, Lösungen gleichzeitig mit den folgenden systemischen Arzneimitteln ohne Auftreten von Wechselwirkungen angewendet: ACE-Hemmer, Kalziumkanalblocker, Diuretika, nicht steroidale Antiphlogistika einschließlich Acetylsalicylsäure und Hormone (z. B. Östrogen, Insulin, Thyroxin).

Es kann jedoch zu einer Wirkungsverstärkung kommen, was eine Hypotonie und/oder eine deutliche Bradykardie auslösen kann, wenn Betablocker-Augentropfen Lösungen zusammen mit oralen Kalziumkanalblockern, catecholaminspeicherentleerenden Arzneimitteln oder Betarezeptorenblockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika, Guanethidin, Narkotika und Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern verabreicht werden.

Während der gleichzeitigen Behandlung mit CYP2D6-Hemmern (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol wurde über eine verstärkte systemische Betablockade (z. B. verminderte Herzfrequenz, Depressionen) berichtet.

Der Bestandteil Dorzolamid in Arutidor ist ein Carboanhydrasehemmer, der trotz lokaler Applikation systemisch aufgenommen wird. In klinischen Studien traten während der Behandlung mit Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen keine Störungen des Säure-Basen-Haushalts auf. Solche Störungen wurden jedoch bei Gabe von oralen Carboanhydrasehemmern beobachtet, wo sie in einigen Fällen zu Wechselwirkungen (z. B. toxische Wirkung unter hoch dosierter Therapie mit Salicylaten) führten. Daher sollte bei Patienten, die Arutidor erhalten, die Möglichkeit solcher Wechselwirkungen berücksichtigt werden.

Mydriasis infolge der gleichzeitigen Verwendung von ophthalmischen Betablockern und Adrenalin (Epinephrin) wurde gelegentlich berichtet. Betablocker können die blutzu-

ckersenkende Wirkung von Antidiabetika verstärken.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Arutidor soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Dorzolamid

Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten von schwangeren Frauen, die mit Dorzolamid behandelt wurden, vor. Bei Kaninchen bewirkte die Gabe von Dorzolamid in maternaltoxischen Dosen teratogene Effekte (siehe Abschnitt 5.3)

Timolol

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Verwendung von Timolol bei Schwangeren vor. Timolol darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, sofern dies nicht unbedingt notwendig ist. Wie die systemische Absorption gesenkt werden kann, siehe Abschnitt 4.2. Epidemiologische Studien zeigten kein erhöhtes Risiko von Missbildungen, jedoch bei oraler Verabreichung von Betablockern ein Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerung. Zusätzlich wurden beim Neugeborenen Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atemnot und Hypoglykämie) beobachtet, wenn Betablocker bis zur Geburt verabreicht wurden. Wird Arutidor bis zur Geburt verabreicht, sollte das Neugeborene in den ersten Lebenstagen sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dorzolamid in die Muttermilch übergeht. Bei der Nachkommenschaft von säugenden Ratten unter Dorzolamid zeigte sich eine verminderte Gewichtszunahme.

Betablocker werden mit der Muttermilch ausgeschieden. Jedoch ist es bei therapeutischen Arutidor-Dosen unwahrscheinlich, dass ausreichende Mengen in der Muttermilch vorliegen würden, um klinische Symptome einer Betablockade beim Säugling hervorzurufen. Wie die systemische Absorption gesenkt werden kann, siehe 4.2. Wenn eine Behandlung mit Arutidor erforderlich ist, sollte nicht gestillt werden.

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

Arutidor hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Mögliche Nebenwirkungen wie verschwommenes Sehen können bei einigen Patienten die Fahrtüchtigkeit und/oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Falls es unmittelbar nach dem Eintropfen zu verschwommenem Sehen kommt, dürfen Patienten nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die während klinischer Studien mit Dorzolamid/Timolol Augentropfen aufgetretenen Nebenwirkungen entsprechen den Nebenwirkungen die zuvor bei Studien mit Dorzolamidhydrochlorid und/oder Timololmaleat beobachtet wurden.

Im Rahmen von klinischen Studien wurden 1.035 Patienten mit Dorzolamid/Timolol Augentropfen behandelt. Ungefähr 2,4 % aller Patienten brachen die Behandlung mit Dorzolamid/Timolol Augentropfen aufgrund lokaler okulärer Nebenwirkungen ab, ungefähr 1,2 % aller Patienten beendeten die Behandlung wegen lokaler Nebenwirkungen, die auf eine Allergie oder Überempfindlichkeit hindeuteten (z. B. Lidentzündung und Konjunktivitis).

Wie auch andere topisch angewendete ophthalmische Arzneimittel wird Timolol in die systemische Zirkulation absorbiert. Dies kann zu ähnlichen Nebenwirkungen wie bei systemischen Betablockern führen. Die Inzidenz systemischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) nach Verabreichung topischer Ophthalmika ist niedriger als bei systemischer Verabreichung.

Die folgenden Nebenwirkungen traten unter Anwendung von Dorzolamid/Timolol Augentropfen Lösungen oder einem ihrer Bestandteile entweder in klinischen Studien oder nach Markteinführung auf.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

- Sehr häufig: (≥ 1/10)
- Häufig: (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich: (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten: (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten: (< 1/10.000)
- Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

	Formulierung	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Unbekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Dorzolamid/Timolol Augentropfen, Lösung				Systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Nesselsucht (Urtikaria), lokal begrenzten und allgemeinen Hautausschlag, Juckreiz (Pruritus) und anaphylaktische Reaktion.	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Nesselsucht (Urtikaria), lokal begrenzten und allgemeinen Hautausschlag, anaphylaktische Reaktion.	Juckreiz (Pruritus)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung					Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Depression*	Schlaflosigkeit* Alpträume* Gedächtnisverlust*	Halluzination***
Erkrankungen des Nervensystems	Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung		Kopfschmerzen		Schwindel* Parästhesien*	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung		Kopfschmerzen	Schwindel* Synkope*	Parästhesien*, Verstärkung der objektiven und subjektiven Symptome einer Maysthenia gravis, zerebrovaskulärer Insult*, zerebrale Ischämie	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

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

Fortsetzung Tabelle

	Formulierung	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Unbekannt
Augenerkrankungen	Dorzolamid/Timolol Augentropfen, Lösung	Brennen und Stechen	konjunktivale Injektion, Verschwommensehen, Hornhauterosion, Augenjucken, Tränenfluss			
	Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung		Lidenzündung*, Lidreizung*	Iridozyklitis*	Reizungen, z. B. Rötung*, Schmerzen*, Krustenbildung am Augenlid*, transitorische Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete), Hornhautödem*, okuläre Hypotonie* und Aderhautabhebung (nach Filtrationsoperation)*	Fremdkörpergefühl im Auge
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung		Subjektive und objektive Symptome von okulären Reizerscheinungen (z. B. Brennen, Stechen, Juckreiz, Tränen, Rötung), einschließlich Blepharitis*, Keratitis*, herabgesetzte Hornhautsensibilität und trockene Augen*	Sehstörungen einschließlich Refraktionsänderungen (in einigen Fällen aufgrund des Absetzens einer Miotikatherapie)*	Ptosis, Diplopie, Aderhautabhebung (nach Filtrationsoperation; siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)*	Juckreiz, Tränenfluß, Rötung, verschwommenes Sehen, Hornhauterosion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Tinnitus*	
Herzerkrankungen	Timolol Augentropfen, Lösung			Bradykardie	Schmerzen im Brustraum*, Palpitationen*, Ödeme*, Arrhythmie, kongestive Herzinsuffizienz*, Herzstillstand, Herzblock	Atrioventikulärer Block, Herzversagen
	Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung					Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Timolol Augentropfen, Lösung				Hypotonie* Claudicatio, Raynaud-Syndrom*, kalte Hände und Füße*	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dorzolamid/Timolol Augentropfen, Lösung		Sinusitis		Dyspnoe, respiratorische Insuffizienz, Rhinitis, 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	Dorzolamid/Timolol Augentropfen, Lösung	Geschmacksstörungen				
	Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung		Übelkeit*		Reizung im Rachenbereich, Mundtrockenheit*	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Übelkeit* Dyspepsie*	Diarrhoe*, Mundtrockenheit*	Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen, Erbrechen

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

	Formulierung	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Unbekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Dorzolamid/Timolol Augentropfen, Lösung				Kontaktdermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse	
	Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung				Ausschlag*	
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Alopezie*, psoriasiformer Ausschlag oder Verschlechterung einer Psoriasis*	Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Systemischer Lupus erythematoses	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dorzolamid/Timolol Augentropfen, Lösung			Urolithiasis		
Erkrankungen der Geschlechtorgane und der Brustdrüse	Timololmaleat Augentropfen, Lösung				Peyronie-Krankheit*, verminderte Libido	Sexuelle Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Dorzolamidhydrochlorid Augentropfen, Lösung		Asthenie/ Müdigkeit*			
	Timololmaleat Augentropfen, Lösung			Asthenie/ Müdigkeit*		

* Diese Nebenwirkungen wurden ebenfalls bei Dorzolamid/Timolol Augentropfen Lösungen nach Marktzulassung festgestellt.
 ** Zusätzliche Nebenwirkungen die mit ophthalmischen Betablockern auftraten und möglicherweise bei Dorzolamid/Timolol Augentropfen Lösungen auftreten können.
 ***im Zusammenhang mit Timolol beobachtete unerwünschte Reaktionen.

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für Menschen liegen keine Daten zur Überdosierung nach versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von Arutidor vor.

Symptome

Es gibt Berichte über versehentliche Überdosierung von Timololmaleat-Augentropfen, die zu ähnlichen systemischen Wirkungen führten, wie sie bei systemischen Betarezeptorenblockern beobachtet wurden – z. B. Schwindel, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Bradykardie, Bronchospasmus und Herzstillstand. Die am häufigsten zu erwartenden objektiven und subjektiven Symptome bei Überdosierung von Dorzolamidhydrochlorid sind Elektrolytverschiebungen, Entwicklung einer Azidose und möglicherweise Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS).

Es liegen nur begrenzte Informationen zur Überdosierung beim Menschen nach versehentlicher oder absichtlicher Einnahme von Dorzolamidhydrochlorid vor. Nach oraler Einnahme wurde über Somnolenz berichtet, nach topischer Anwendung über Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, verändertes Träumen und Dysphagie.

Behandlung

Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Die Serumelektrolytkonzentrationen (insbesondere Kalium) und

der pH-Wert des Blutes sollten überwacht werden. Studien haben gezeigt, dass Timolol nicht rasch dialysierbar ist.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiglaukommittel und Miotika, Betablocker; Timolol, Kombinationen,

ATC-Code: S01ED51

Wirkmechanismus

Arutidor enthält zwei Wirkstoffe: Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat. Beide Wirkstoffe senken den erhöhten Augeninnendruck über eine Verringerung der Kammerwasserproduktion, es liegen jedoch unterschiedliche Wirkmechanismen zugrunde. Dorzolamidhydrochlorid ist ein potenter Inhibitor der humanen Carboanhydrase II. Die Hemmung der Carboanhydrase im Ziliarkörper des Auges verringert die Kammerwasserproduktion, vermutlich über eine Verlangsamung der Bildung von Bikarbonat-Ionen mit einer nachfolgenden Verringerung des Natrium- und Flüssigkeitstransports.

Timololmaleat ist ein nicht selektiver Beta-Adrenozeptorenblocker. Der genaue Wirkmechanismus, über den Timololmaleat den Augeninnendruck senkt, ist derzeit noch nicht bekannt, obwohl eine Fluoreszeinstudie sowie tonographische Studien vermuten lassen, dass die Wirkung in erster Linie auf einer Verminderung der Kammerwasserproduktion beruht. In einigen Studien wurde jedoch eine leichte Verbesserung des Kammerwasserabflusses festgestellt. Verglichen mit der Verabreichung nur eines Bestandteils führt der kombinierte Effekt dieser beiden Substanzen zu einer zusätzlichen Senkung des Augeninnendrucks (IOD).

Nach topischer Applikation senkt Arutidor den Augeninnendruck, unabhängig davon,

ob ein Glaukom besteht oder nicht. Der erhöhte Augeninnendruck ist ein Hauptrisikofaktor bei der Pathogenese des Sehnervenschadens und des glaukomatösen Gesichtsfeldverlusts. Arutidor senkt den Augeninnendruck ohne die üblichen Nebenwirkungen von Miotika wie Nachtblindheit, Akkommodationsspasmus und Pupillenverengung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirkungen:

Es wurden klinische Studien mit einer Dauer bis zu 15 Monaten durchgeführt, um die IOD-senkende Wirkung von Dorzolamid/Timolol Augentropfen Lösung zweimal täglich (morgens und beim Zubettgehen) mit der Wirkung von allein oder zusammen gegebenem 0,5%igem Timolol und 2,0%igem Dorzolamid bei Patienten mit Glaukom oder okulärer Hypertension zu vergleichen, für die in den Studien eine Kombinationstherapie angebracht erschien. Sowohl unbehandelte Patienten als auch Patienten, die unter einer Monotherapie mit Timolol nicht adäquat eingestellt waren, wurden einbezogen. Die Mehrzahl der Patienten erhielt vor der Aufnahme in die Studie eine Monotherapie mit topischen Betablockern. Eine Analyse der kombinierten Studien zeigte, dass die IOD-senkende Wirkung der zweimal täglich angewendeten Dorzolamid/Timolol Augentropfen Lösung stärker war als die Wirkung der Monotherapie mit 2,0%igem Dorzolamid dreimal täglich bzw. 0,5%igem Timolol zweimal täglich. Die IOD-senkende Wirkung der zweimal täglich angewendeten Dorzolamid/Timolol Augentropfen Lösung war vergleichbar mit der Wirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Dorzolamid und Timolol zweimal täglich. Die IOD-senkende Wirkung der zweimal täglich angewendeten Dorzolamid/Timolol Augentropfen Lösung konnte bei Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten über den Tag ver-

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

teilt nachgewiesen werden und wurde auch bei Langzeitanwendung aufrechterhalten.

Kinder und Jugendliche

Das primäre Ziel einer 3-monatigen kontrollierten Studie war die Dokumentation der Sicherheit von 2%igen Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen bei Kindern unter 6 Jahren. In dieser Studie erhielten 30 Patienten, die mindestens 2 und unter 6 Jahre alt waren und deren IOD mit einer Dorzolamid- oder Timolol-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert war, im Rahmen einer offenen Studienphase Dorzolamid/Timolol Augentropfen Lösung. Die Wirksamkeit wurde bei diesen Patienten nicht nachgewiesen. In dieser kleinen Patientengruppe wurde die zweimal tägliche Verabreichung von Dorzolamid/Timolol Augentropfen Lösung im Allgemeinen gut vertragen. 19 Patienten schlossen die Behandlungsphase ab, 11 Patienten brachen die Anwendung aufgrund einer Operation, eines Wechsels der Medikation oder aus anderen Gründen ab.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dorzolamidhydrochlorid

Im Gegensatz zu oral verabreichten Carboanhydrasehemmern ermöglicht die topische Anwendung von Dorzolamidhydrochlorid eine direkte Wirkungsentfaltung im Auge bei einer wesentlich niedrigeren Dosis und daher auch einer geringeren systemischen Exposition. In klinischen Studien führte dies zu einer Senkung des Augeninnendrucks ohne Störungen des Säure-Basen-Haushalts oder die für oral verabreichte Carboanhydrasehemmer charakteristischen Elektrolytverschiebungen.

Nach topischer Applikation gelangt Dorzolamid in den systemischen Kreislauf. Zur Erfassung einer möglichen systemischen Carboanhydrasehemmung nach topischer Gabe wurden Wirksubstanz- und Metabolitenkonzentrationen in den roten Blutkörperchen und im Plasma sowie die Carboanhydrasehemmung in den roten Blutkörperchen gemessen. Während der Erhaltungstherapie 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.

Der Ausgangswirkstoff bildet einen einzigen N-Desethyl-Metaboliten, der die Carboanhydrase II (CA-II) zwar weniger stark 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 (etwa 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 etwa vier Monaten.

Nach oraler Verabreichung von Dorzolamid zur Simulation der maximalen systemischen Exposition nach Langzeitanwendung der topischen Form am Auge wurde der Steady

State innerhalb von 13 Wochen erreicht. Im Steady State waren weder freie Wirksubstanz 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 Erhaltungstherapie 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 allerdings keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Carboanhydrasehemmung und keine klinisch signifikanten systemischen Nebenwirkungen.

Timololmaleat

In einer Studie zur Bestimmung der Plasmaspiegel des Wirkstoffs bei sechs Probanden wurde die systemische Belastung mit Timolol nach zweimal täglicher topischer Gabe 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

Das okuläre und systemische Sicherheitsprofil der einzelnen Wirkstoffe ist gut erforscht.

Dorzolamid

Bei Kaninchen wurden nach Anwendung maternaltoxischer Dosen von Dorzolamid, die mit metabolischer Azidose assoziiert waren, Missbildungen der Wirbelkörper festgestellt.

Timolol

In tierexperimentellen Studien wurde keine teratogene Wirkung festgestellt.

Darüber hinaus wurden im Tierversuch bei topischer Gabe von Dorzolamidhydrochlorid- oder Timololmaleat-Augentropfen bzw. bei gleichzeitig verabreichtem Dorzolamidhydrochlorid und Timololmaleat keine okulären Nebenwirkungen beobachtet. *In-vitro*- und *in-vivo*-Studien mit den einzelnen Komponenten ergaben kein mutagenes Potential. Deshalb sind unter therapeutischen Dosen von Arutidor Augentropfen keine bedeutenden Sicherheitsrisiken für die Anwendung beim Menschen zu erwarten.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Hyetellose
Mannitol (Ph. Eur.)
Natriumcitrat (Ph. Eur.)
Natriumhydroxid-Lösung 1N (zur pH Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit: 2 Jahre
Haltbarkeit nach Anbruch: 28 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) mit LDPE-Tropfer und Verschlusskappe aus Polypropylen (PP) mit 5 ml Lösung.

Arutidor ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

1 Flasche à 5 ml
3 Flaschen à 5 ml
6 Flaschen à 5 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Dr. Gerhard Mann
chem.-pharm. Fabrik GmbH
Brunsbütteler Damm 165-173
13581 Berlin
E-Mail: kontakt@bausch.com

8. Zulassungsnummer

78188.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
30. August 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Februar 2017

10. Stand der Information

01.2020

11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

BAUSCH + LOMB

Dr. Mann Pharma

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt