

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arucom 50 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält Latanoprost 50 Mikrogramm und Timololmaleat 6,8 mg (entsprechend 5 mg Timolol).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Benzalkoniumchlorid 0,20 mg/ml.
Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat \times 1 H₂O (Gesamtposphat 6,3 mg/ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung.

Die Lösung ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Arucom ist angezeigt bei Erwachsenen (einschließlich älterer Patienten) zur Senkung des Augeninnendrucks (IOP) bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die auf topische Betablocker oder Prostaglandinanaloga nicht ausreichend ansprechen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Dosierung

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten)
Die empfohlene Therapie ist 1 Tropfen täglich in den Bindehautsack des erkrankten Auges.

Falls eine Anwendung vergessen wurde, soll die Behandlung mit der nächsten Anwendung wie geplant weitergeführt werden. Die Anwendung von 1 Tropfen täglich in das erkrankte Auge sollte nicht überschritten werden.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Arucom bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht untersucht.

Art der Anwendung

Kontaktlinsen sollen vor dem Eintropfen der Augentropfen herausgenommen und erst nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn mehr als ein topisches ophthalmisches Arzneimittel angewendet werden soll, müssen diese Arzneimittel mit einem Abstand von mindestens fünf Minuten voneinander angewendet werden.

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 Reduktion von systemischen Nebenwirkungen und zu einer Verstärkung der lokalen Wirkung beitragen.

4.3 Gegenanzeigen

Arucom ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- reaktiven Atemwegserkrankungen, einschließlich Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese, schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung.
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, Sinuatrialem Block, atrioventrikulärem Block 2. oder 3. Grades ohne Herzschrittmacher, offensichtlicher Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungSystemische Wirkungen

Wie andere topisch angewendete Ophthalmika wird auch Arucom systemisch absorbiert. Aufgrund des beta-adrenergen Bestandteils Timolol können dieselben Arten von kardiovaskulären, pulmonalen und anderen Nebenwirkungen auftreten, wie bei systemisch angewendeten Betablockern. Die Inzidenz von systemischen Nebenwirkungen ist bei topischer Anwendung niedriger als bei systemischer Anwendung. Um die systemische Absorption zu reduzieren, siehe Abschnitt 4.2.

Herzkrankungen

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) und Hypotonie soll die Therapie mit Betablockern kritisch beurteilt und eine Therapie mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sind auf Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen und auf Nebenwirkungen zu überwachen.

Aufgrund ihres negativen Effekts auf die Überleitungszeit dürfen Betablocker nur mit Vorsicht an Patienten mit AV-Block ersten Grades angewendet werden.

Über kardiale Reaktionen und seltene Todesfälle im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz wurde nach der Anwendung von Timolol berichtet.

Gefäßerkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen (z. B. schwere Formen der Raynaud-Krankheit oder des Raynaud-Syndroms) sollen mit Vorsicht behandelt werden.

Erkrankungen der Atemwege

Es wurde über respiratorische Reaktionen, darunter Todesfälle infolge Bronchospasmus bei Asthmapatienten nach Anwendung von manchen ophthalmologischen Betablockern berichtet.

Arucom soll bei Patienten mit milder/mittelschwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit Vorsicht angewendet werden und nur wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Hypoglykämie/Diabetes

Bei Patienten mit spontaner Hypoglykämie oder bei Patienten mit labilem Diabetes sollen Betablocker nur mit Vorsicht angewendet werden, da Betablocker die Anzei-

chen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können.

Betablocker können auch Anzeichen einer Hyperthyreose maskieren.

Erkrankungen der Hornhaut

Ophthalmische Beta-Blocker können Trockenheit der Augen verursachen. Patienten mit Erkrankungen der Hornhaut müssen mit Vorsicht behandelt werden.

Andere Beta-Blocker

Der Effekt auf den intraokulären Druck oder die bekannten Effekte einer systemischen Beta-Blockade können potenziert werden, wenn Timolol an Patienten verabreicht wird, die bereits eine Therapie mit systemischen Beta-Blockern erhalten. Die Reaktionen dieser Patienten sollen engmaschig überwacht werden. Die Verwendung von zwei topischen beta-blockierenden Wirkstoffen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anaphylaktische Reaktionen

Risiko anaphylaktischer Reaktionen: Während der Behandlung mit Betarezeptorenblockern können Patienten mit einer Atopie oder einer schweren anaphylaktischen Reaktion auf eine Vielfalt von Allergenen in der Vorgeschichte stärker auf die wiederholte zufällige, diagnostische oder therapeutische Exposition gegenüber diesen Allergenen reagieren. Diese Patienten können unter Umständen nicht auf die Adrenalindosis ansprechen, die üblicherweise zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen angewendet wird.

Aderhautabhebung

Fälle von Aderhautabhebung wurden bei Anwendung von wässriger Supprimierungstherapie (z. B. Timolol, Acetazolamid) nach Filtrationsverfahren berichtet.

Anästhesie im Rahmen von Operationen

Ophthalmologische Betablocker können die Effekte von systemischen Beta-Agonisten hemmen, z. B. von Adrenalin. Der Anästhesist ist zu informieren, wenn der Patient Timolol erhält.

Begleitmedikation

Timolol kann mit anderen Arzneimitteln interagieren – siehe Abschnitt 4.5.

Andere Prostaglandinanaloga

Die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehr Prostaglandinen, Prostaglandinanaloga oder Prostaglandinderivaten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Änderungen der Irispigmentierung

Latanoprost kann durch Zunahme des braunen Pigmentanteils der Iris die Augenfarbe langsam verändern. Bei 16 bis 20 % aller Patienten, die mit Latanoprost Augentropfen bis zu ein Jahr behandelt wurden, war ähnlich zu der Erfahrung mit der Behandlung mit Latanoprost / Timolol Augentropfen, Lösung eine verstärkte Irispigmentierung zu sehen (belegt durch Fotografien). Dieser Effekt wurde vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbigen Iriden beobachtet, d. h. bei grün-braunen, gelb-braunen oder blau/grau-braunen Iriden, und wird durch einen erhöhten Melaninanteil in den stromalen Melanozyten der Iris verursacht. Die braune Pigmentierung breitet sich typischerweise konzentrisch um die Pupille gegen die Peripherie der betroffenen Augen aus; es kön-

Arucom® 50 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen

nen aber auch die ganze Iris oder Teile davon bräunlicher werden. Bei Patienten mit homogen blauen, grauen, grünen oder braunen Augen wurde die Veränderung über eine Behandlungsdauer von zwei Jahren hinweg in klinischen Prüfungen mit Latanoprost nur selten beobachtet.

Die Veränderung der Irisfarbe erfolgt langsam und wird möglicherweise über mehrere Monate bis Jahre nicht wahrgenommen. Sie wird weder von anderen Symptomen noch von pathologischen Veränderungen begleitet.

Nach Absetzen der Behandlung wurde keine weitere Zunahme der braunen Pigmentierung der Iris beobachtet, die Farbveränderung ist jedoch möglicherweise dauerhaft.

Nävi oder Sommersprossen der Iris wurden durch die Behandlung nicht verändert.

Bisher wurde keine Pigmentansammlung im Trabekelwerk oder an anderer Stelle in der Vorderkammer beobachtet. Die Patienten sollen jedoch regelmäßig untersucht werden. Falls eine verstärkte Pigmentierung der Iris auftritt, kann in Abhängigkeit von der klinischen Situation die Behandlung abgesetzt werden.

Es wird empfohlen, Patienten vor Behandlungsbeginn über mögliche Veränderungen der Augenfarbe zu informieren.

Eine unilaterale Behandlung kann eine bleibende Heterochromie (unterschiedliche Färbung der Augen) zur Folge haben.

Änderungen der Augenlider und Wimpern
Eine Dunkelfärbung der Augenlidhaut, die reversibel sein kann, wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Latanoprost berichtet.

Latanoprost kann die Wimpern und das Flaumhaar im Bereich des behandelten Auges allmählich verändern; zu diesen Veränderungen gehören eine Verlängerung, eine Verdickung, eine Zunahme der Pigmentierung und der Anzahl der Wimpern bzw. des Flaumhaares sowie fehlgerichtetes Wachsen der Augenwimpern. Die Veränderungen der Augenwimpern sind nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Glaukom

Beim entzündlich bedingten Glaukom, beim neovaskulären, oder chronischen Engwinkelglaukom, bei pseudophaken Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei Pigmentglaukom liegen keine dokumentierten Erfahrungen mit Latanoprost vor. Latanoprost hat keine oder nur geringe Wirkungen auf die Pupille. Dokumentierte Erfahrungen über den Einsatz von Latanoprost beim akuten Winkelblockglaukom fehlen jedoch. Es wird daher empfohlen, Arucom in diesen Situationen bis zum Vorliegen weiterer Untersuchungsergebnisse nur mit Vorsicht anzuwenden.

Herpes-Keratitis

Latanoprost ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit Herpes-Keratitis in der Anamnese. Die Anwendung soll vermieden werden bei Fällen von aktiver Herpes-simplex-Keratitis und bei Patienten mit rezidivierender Herpes-Keratitis in der Anamnese, insbesondere wenn sie im Zusammenhang mit Prostaglandinanaloga steht.

Makulaödem

Makulaödeme, einschließlich zystoider Makulaödeme, wurden während der Behandlung mit Latanoprost berichtet. Diese Berichte bezogen sich hauptsächlich auf aphake Patienten, pseudophake Patienten mit gerissener hinterer Linsenkapsel oder Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Makulaödeme. Arucom soll bei diesen Patienten mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Dopinghinweis

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

Kontaktlinsen

Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung von Arucom zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen (siehe Abschnitt 4.2)..

Hilfsstoffe

Arucom enthält 0,006 mg Benzalkoniumchlorid pro Tropfen entsprechend 0,2 mg/ml.

Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Es sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden. Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

Arucom enthält 0,2 mg Phosphate pro Tropfen entsprechend 6,3 mg/ml. Sehr selten wurden bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen Fälle von Kalkablagerungen in der Hornhaut berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Wechselwirkungsstudien mit Arucom durchgeführt.

Es gibt Berichte über paradoxe Erhöhungen des Augeninnendrucks nach der gleichzeitigen Gabe von zwei Prostaglandinanaloga am Auge. Daher wird die Anwendung von zwei oder mehr Prostaglandinen, Prostaglandinanaloga oder Prostaglandinderivaten nicht empfohlen.

Es gibt ein Potenzial für additive Effekte, die zu Hypotonie und/oder deutlicher Bradykardie führen können, wenn ophthalmische Beta-Blocker gemeinsam mit oralen Calciumkanalblockern, betaadrenergen blockierenden Substanzen, Antiarrhythmika (inkl. Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika oder Guanethidin verabreicht werden.

Eine verstärkte systemische Betablockade (z. B. verminderte Herzfrequenz, Depression) wurde während der kombinierten Behandlung mit CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

Die Wirkung auf den Augeninnendruck bzw. die bekannte Wirkung seiner systemischen Betablockade kann sich verstärken, wenn Arucom Patienten gegeben wird, die bereits einen oralen Betablocker erhalten. Die Anwendung von zwei oder mehr topischen Betablockern wird daher nicht empfohlen.

Mydriasis wurde gelegentlich berichtet, wenn ophthalmische Betablocker zusammen mit Adrenalin (Epinephrin) angewendet wurden.

Eine hypertensive Reaktion auf ein plötzliches Absetzen von Clonidin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Betablockern potenziert werden.

Betablocker können die hypoglykämische Wirkung von Antidiabetika verstärken. Betablocker können die Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie maskieren (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Latanoprost

Es liegen keine aussagekräftigen Daten zur Anwendung von Latanoprost bei schwangeren Frauen vor. Studien mit Latanoprost an Tieren haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Timolol

Es liegen keine aussagekräftigen Daten zur Anwendung von Timolol bei Schwangeren vor.

Timolol darf nicht bei Schwangeren angewendet werden, außer es ist unbedingt notwendig. Zur Reduzierung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Epidemiologische Studien zeigten keine Missbildungen, jedoch ein Risiko für ein retardiertes intrauterines Wachstum unter Therapie mit oralen Betablockern. Außerdem wurden Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atembeschwerden und Hypoglykämie) bei Neugeborenen beobachtet, wenn Betablocker bis zur Entbindung angewendet wurden. Wenn Arucom bis zur Entbindung angewendet wird, soll das Neugeborene während der ersten Lebensstage engmaschig überwacht werden.

Arucom darf in der Schwangerschaft daher nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Betablocker werden in die Muttermilch ausgeschieden. In therapeutischen Dosen von Timolol in Augentropfen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass ausreichende Mengen in der Muttermilch zu finden sind, um klinische Symptome einer Betablockade beim Säugling auszulösen. Um die systemische Absorption zu reduzieren, siehe Abschnitt 4.2.

Latanoprost und seine Metaboliten können in die Muttermilch übergehen.

Arucom darf bei stillenden Frauen daher nicht angewendet werden.

Fertilität

Weder Latanoprost noch Timolol zeigten in Tierstudien Effekte auf die männliche oder weibliche Fertilität.

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

Arucom hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wie bei anderen Augenpräparaten kann die Instillation von Augentropfen zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung des Sehens führen. Bis diese vorüber ist, dürfen Patienten kein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen von Latanoprost betreffen das Auge. Daten aus der Verlängerungsphase von zulassungsrelevanten Studien mit Latanoprost und Timolol Augentropfen zeigen, dass 16 bis 20 % der Patienten eine verstärkte Pigmentierung der Iris entwickelten, die verschieden dauerhafter Natur sein kann. In einer 5-jährigen offenen Sicherheitsstudie mit Latanoprost entwickelten 33 % der Patienten eine verstärkte Pigmentierung der Iris (siehe Abschnitt 4.4). Andere Nebenwirkungen am Auge sind im Allgemeinen vorübergehend und treten bei Anwendung der Dosis auf. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen von Timolol sind systemischer Art, einschließlich Bradykardie, Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz, Bronchospasmus und allergischen Reaktionen.

Wie andere topisch angewendete ophthalmologische Arzneimittel, wird Timolol in den systemischen Kreislauf absorbiert. Dies kann ähnliche Nebenwirkungen verursachen, wie sie bei systemischen Betablockern beobachtet werden. Die Inzidenz von systemischen Nebenwirkungen ist bei topischer Anwendung niedriger als bei systemischer Anwendung. Die gelisteten Nebenwirkungen schließen auch jene ein, die innerhalb der Klasse der ophthalmischen Betablocker gesehen werden.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien im Zusammenhang mit der Anwendung von Latanoprost und Timolol sind im Folgenden aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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 1

Weitere Nebenwirkungen, die für die Anwendung der einzelnen Wirkstoffe von Latanoprost- und Timolol spezifisch sind, wurden entweder in klinischen Studien, Spontanmeldungen oder in der vorhandenen Literatur berichtet.

Für Latanoprost sind diese:

Siehe Tabelle 2

Für Timolol sind diese:

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Sehr selten wurden bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen Fälle von Kalkablagerungen in der Hornhaut berichtet.

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
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Daten zur Überdosierung von Arucom am Menschen liegen nicht vor.

Symptome

Symptome einer systemischen Überdosierung mit Timolol sind: Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus und Herzstillstand.

Tabelle 1 : Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Latanoprost/Timolol

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen	
Augenerkrankungen	Verstärkte Irispigmentierung	Augenschmerzen, Augenreizung (einschließlich Stechen, Brennen, Jucken, Fremdkörpergefühl)	Korneale Störungen, Konjunktivitis, Blepharitis, Hyperämie des Auges, verschwommenes Sehen, verstärkter Tränenfluss	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag, Juckreiz	

Tabelle 2: Nebenwirkungen mit Latanoprost

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Herpes-Keratitis
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel
Augenerkrankungen	Veränderungen der Augenwimpern und der Flaumhaare am Augenlid (Verlängerung, Verdickung, verstärkte Pigmentierung, Zunahme der Anzahl), punktförmige Keratitis, periorbitale Ödeme, Iritis, Uveitis, Makulaödeme einschließlich zystoider Makulaödeme, trockene Augen, Keratitis, Hornhautödeme, Hornhauterosionen, Trichiase, Iriszyste, Photophobie, Vertiefung der Augenlidfalte infolge von Veränderungen im Periorbitalbereich und am Augenlid, Augenlidödeme, lokalisierte Hautreaktionen an den Augenlidern, Pseudopemphigoid der Augenbindehaut*, Dunkel-färbung der Augenlidhaut
Herzkrankungen	Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und Mediastinums	Asthma, Verschlechterung von bestehendem Asthma, Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit (gelegentlich), Erbrechen (gelegentlich)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brustschmerzen

* Möglicherweise im Zusammenhang mit dem Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid

Arucom® 50 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen

Tabelle 3: Nebenwirkungen mit Timololmaleat (Anwendung am Auge)

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Systemische allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Angioödem, Urtikaria, lokalisierte und generalisierte Ausschläge, Pruritus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Gedächtnisverlust, Schlaflosigkeit, Depressionen, Alpträume, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Schlaganfall, zerebrale Ischämie, Schwindel, Verstärkung der Anzeichen und Symptome von Myasthenia gravis, Parästhesie, Kopfschmerzen, Synkope
Augenerkrankungen	Choroidale Ablösung nach Filtrationsoperation (siehe Abschnitt 4.4), Hornhauterosion, Keratitis, Diplopie, verminderte Sensitivität der Hornhaut, Anzeichen und Symptome von Augenreizung (z. B. Brennen, Stechen, Jucken, Tränenfluss und Rötung), trockene Augen, Ptosis, Blepharitis, verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus
Herzkrankungen	Herzstillstand, Herzinsuffizienz, AV-Block, dekompensierte Herzinsuffizienz, Brustschmerzen, Arrhythmie, Bradykardie, Ödeme, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Kalte Hände und Füße, Hypotonie, Raynaud-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit bereits vorhandener bronchospastischer Erkrankung), Husten, Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen, Dyspepsie, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschläge, psoriasiformer Ausschlag, Verschlimmerung von Psoriasis, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Müdigkeit

Außer okulären Reizungen und Bindehauthyperämie sind keine weiteren okulären oder systemischen Nebenwirkungen nach Überdosierung von Latanoprost bekannt.

Behandlung

Bei Auftreten von Zeichen einer Überdosierung sollte symptomatisch und unterstützend behandelt werden.

Bei unabsichtlichem Verschlucken können folgende Informationen von Nutzen sein: Studien haben gezeigt, dass Timolol nicht leicht dialysierbar ist. Magenspülung, falls erforderlich. Symptomatische Behandlung. Latanoprost wird weitestgehend während der ersten Leberpassage metabolisiert. Eine intravenöse Infusion von 3 Mikrogramm/kg bei gesunden Probanden verursachte keine Symptome. Eine Dosis von 5,5–10 Mikrogramm/kg verursachte jedoch Übelkeit, abdominale Schmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Hitzegefühl und Schwitzen. Diese Symptome waren mild bis mittelschwer und verschwanden ohne Behandlung innerhalb von 4 Stunden nach Beendigung der Infusion.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukomamittel und Miotika – Beta-Adrenorezeptor-Antagonist – Timolol, Kombinationen
ATC-Code: S01ED51

Wirkmechanismus

Arucom besteht aus zwei Wirkstoffen: Latanoprost und Timololmaleat. Diese beiden Substanzen senken den Augeninnendruck (IOP) über unterschiedliche Wirkmechanismen. Die Kombination beider Substanzen bewirkt eine stärkere Senkung des IOP als jede Substanz einzeln angewendet.

Latanoprost, ein Prostaglandin-F_{2alpha}-Analogon, ist ein selektiver prostanoider FP-Rezeptor-Agonist, der den Augeninnendruck durch Steigerung des Kammerwasserabflusses senkt. Der Hauptmechanismus ist ein erhöhter uveoskleraler Abfluss. Beim Menschen wurde eine gewisse Steigerung des Kammerwasserabflusses (verminderter trabekulärer Abflusswiderstand) beschrieben.

Latanoprost hat keinen signifikanten Effekt auf die Kammerwasserproduktion, die Blut-Kammerwasser-Schranke oder die intraokuläre Blutzirkulation. Mittels Fluoreszein-Angiographie konnte gezeigt werden, dass eine chronische Behandlung mit Latanoprost an Affenaugen, bei denen eine extrakapsuläre Linsenextraktion vorgenommen wurde, keinen Einfluss auf die Blutgefäße der Retina hatte. Während einer Kurzzeitbehandlung verursachte Latanoprost beim Menschen keinen Fluoreszein-Austritt in das hintere Segment von pseudophaken Augen.

Timolol ist ein beta-1- und beta-2-adrenerger (nicht-selektiver) Rezeptorenblocker ohne signifikante sympathomimetische, direkt myokardiale dämpfende oder membranstabilisierende Eigenwirkung. Timolol senkt den Augeninnendruck, indem es die Kammerwasserproduktion im Ziliarepithel drosselt. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht genau bekannt, beruht jedoch wahrscheinlich auf Inhibition einer erhöhten Syntheserate von zyklischem AMP durch endogene beta-adrenerge Stimulation. Timolol beeinflusst die Permeabilität der Blut-Kammerwasser-Schranke für Plasmaproteine nicht signifikant. Bei Kaninchen hatte Timolol nach chronischer Behandlung keine Wirkung auf die regionale Durchblutung des Auges.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In Studien zur Dosisfindung bewirkte Latanoprost/Timolol deutlich größere Senkungen des mittleren täglichen Augeninnendrucks verglichen zu Latanoprost und Timolol einmal täglich als Monotherapie angewendet. In zwei kontrollierten doppelblinden klinischen Studien über 6 Monate wurde die augeninnendrucksenkende Wirkung von Latanoprost/Timolol bei Patienten mit einem IOD von mindestens 25 mm Hg oder mehr mit der Wirkung von Latanoprost und Timolol jeweils als Monotherapie verglichen. Nach einer 2–4-wöchigen Einstiegsphase mit Timolol (mittlere Senkung des IOP ab Einstellung von 5 mm Hg) wurden nach 6 Monaten Behandlung weitere Senkungen des mittleren täglichen IOP von 3,1 mm Hg bei Latanoprost/Timolol, 2,0 mm Hg bei Latanoprost und 0,6 mm Hg bei Timolol (zweimal täglich) beobachtet. Bei Fortsetzung der Behandlung nach Entblindung war nach 6 weiteren Monaten die augeninnendrucksenkende Wirkung von Latanoprost und Timolol Augentropfen immer noch anhaltend.

Vorliegende Daten weisen darauf hin, dass eine Anwendung am Abend den Augeninnendruck effektiver senkt als eine Anwendung am Morgen. Dennoch sollte bei der Entscheidung, ob eine morgendliche oder abendliche Anwendung empfohlen wird, der persönliche Lebensstil des Patienten und seine voraussichtliche Compliance entsprechend berücksichtigt werden.

Es sollte beachtet werden, dass Studien- daten zufolge bei nicht ausreichender Wirksamkeit der Fixkombination eine Einzelanwendung von Timolol zweimal täglich und Latanoprost einmal täglich dennoch wirksam sein kann.

Die Wirkung von Arucom tritt innerhalb von einer Stunde ein und die maximale Wirkung ist nach 6 bis 8 Stunden erreicht. Bei wiederholter Anwendung wird eine adäquate

Augeninnendrucksenkung während 24 Stunden nach Applikation aufrechterhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Latanoprost

Resorption

Latanoprost ist ein Isopropylester-Prodrug, das pharmakologisch an sich inaktiv ist. Nach Hydrolyse durch Esterasen in der Kornea zur Säure wird Latanoprost jedoch biologisch aktiv. Die Vorstufe wird gut durch die Kornea absorbiert. Sämtliches ins Kammerwasser gelangende Latanoprost wird während der Hornhautpassage hydrolysiert.

Verteilung

Studien beim Menschen weisen darauf hin, dass die maximale Konzentration im Kammerwasser – ungefähr 15–30 ng/ml – etwa 2 Stunden nach topischer Applikation von Latanoprost allein erreicht wird. Nach einer topischen Applikation am Affenauge wird Latanoprost primär im vorderen Segment, in der Bindehaut und im Gewebe der Auglider verteilt.

Die Säure von Latanoprost hat eine Plasmaclearance von 0,40 l/h/kg und ein geringes Verteilungsvolumen (0,16 l/kg), was zu einer kurzen Plasmahalbwertszeit von 17 Minuten führt. Nach topischer Anwendung am Auge beträgt die systemische Bioverfügbarkeit der Säure von Latanoprost 45%. Die Plasmaproteinbindung der Säure von Latanoprost beträgt 87%.

Biotransformation und Elimination

Die Säure von Latanoprost wird im Auge praktisch nicht metabolisiert. Der Hauptmetabolismus findet in der Leber statt. Die Hauptmetaboliten, 1,2-Dinor- und 1,2,3,4-Tetranor-Metaboliten, weisen beim Tier keine oder nur eine schwache biologische Aktivität auf und werden hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden.

Timolol

Resorption und Verteilung

Die maximale Konzentration von Timolol im Kammerwasser wird bei topischer Applikation von Augentropfen nach etwa 1 Stunde erreicht. Die Dosis wird teilweise systemisch absorbiert. Die maximale Plasmakonzentration von 1 ng/ml wird 10 bis 20 Minuten nach topischer Applikation eines Augentropfens pro Auge einmal täglich (300 Mikrogramm/Tag) erreicht.

Biotransformation

Die Halbwertszeit von Timolol im Plasma beträgt etwa 6 Stunden.

Timolol wird weitestgehend in der Leber abgebaut.

Elimination

Die Metaboliten werden zusammen mit unverändertem Timolol im Urin ausgeschieden.

Arucom

Pharmakokinetisch/pharmakodynamisches Verhältnis

Es wurden keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Latanoprost und Timolol beobachtet. Im Vergleich zur Monotherapie besteht 1 bis 4 Stunden nach Anwendung von Arucom jedoch die ungefähr doppelte Konzentration der Latanoprost-Säure im Kammerwasser.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das okuläre und das systemische Sicherheitsprofil der beiden Wirkstoffe ist gut dokumentiert. Am Kaninchen wurden nach topischer Anwendung sowohl der fixen Kombination als auch von gleichzeitig verabreichter Latanoprost- und Timolol Augentropfenlösung weder okuläre noch systemische Nebenwirkungen beobachtet. Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und Karzinogenität mit jedem der Bestandteile zeigten keine speziellen Risiken für den Menschen. Latanoprost hatte keine Auswirkungen auf die Wundheilung der Kornea am Kaninchenauge; Timolol hingegen, mehrmals täglich am Kaninchen- und Affenauge appliziert, hemmte diesen Prozess.

Latanoprost zeigte bei Ratten keinerlei Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität und kein teratogenes Potenzial bei Ratten und Kaninchen. Bei Ratten wurde nach intravenösen Dosen von bis zu 250 Mikrogramm/kg/Tag keine Embryotoxizität festgestellt. Dagegen verursachte Latanoprost beim Kaninchen bei intravenösen Dosierungen von 5 Mikrogramm/kg/Tag (etwa das 100fache der therapeutischen Dosis) und darüber embryotoxische Effekte, die durch ein vermehrtes Auftreten von späten Resorptionen und Aborten sowie durch verminderte Geburtsgewichte gekennzeichnet waren.

Timolol zeigte bei Ratten keinerlei Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität und kein teratogenes Potenzial bei Mäusen, Ratten und Kaninchen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid
Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat × 1 H₂O
Dinatriumhydrogenphosphat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass beim Mischen von Thiomersal-haltigen Augentropfen mit Arucom Ausfällungen entstehen. Wenn solche Arzneimittel gemeinsam mit Arucom verwendet werden, sollen die Augentropfen im Abstand von mindestens fünf Minuten angewendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Dauer der Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen: 4 Wochen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
Nach dem ersten Öffnen innerhalb von 4 Wochen verbrauchen (siehe Abschnitt 6.3).
Nicht über 25 °C lagern. Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

LDPE-Flasche (5 ml) und Tropfapplikator, HDPE-Schraubkappe.

Eine Flasche enthält 2,5 ml Augentropfen.

Arucom ist in den folgenden Packungsgrößen erhältlich:

1 Flasche à 2,5 ml Augentropfen, 3 Flaschen à 2,5 ml Augentropfen und 6 Flaschen à 2,5 ml Augentropfen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Arzneimittel sollen niemals über das Abwasser (z. B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken) entsorgt werden. Weitere Informationen finden Sie unter www.bfarm.de/arzneimittelsorgung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

84253.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Februar 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Dezember 2016

10. STAND DER INFORMATION

03.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

BAUSCH + LOMB

Dr. Mann Pharma

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt