

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Arutidor® 20 mg/ml + 5 mg/ml Augentropfen

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:
Benzalkoniumchlorid 0,075 mg/ml.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen
Klare, farblos bis hellgelbe, sterile Lösung.

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

Durch Abdrücken des Tränen-Nasen-Gangs oder geschlossene Augenlider für 2 Minuten ist die systemische Absorption vermindert. 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.

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 Dosie-

rungsempfehlung 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 einen oder beide Wirkstoffe oder einen der 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 UAW nach Verabreichung topischer Ophthalmika ist niedriger als bei systemischer Verabreichung. Wie die systemische Absorption gesenkt werden kann, siehe 4.2.

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronare Herzerkrankung, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) und bei niedrigem Blutdruck sollte die Therapie mit Betablockern kritisch bewertet und eine Therapie mit anderen Wirkstoffen in Erwägung gezogen werden. 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) sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Atemwegserkrankungen:

Nach Anwendung von ophthalmischen Beta-Blockern wurde über respiratorische und kardiale Reaktionen berichtet, bis hin zu

Todesfällen aufgrund von Bronchospasmus bei Astmatikern und in seltenen Fällen auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

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

Unter Therapie mit Dorzolamid/Timolol Augentropfen wurden ähnliche lokale Nebenwirkungen am Auge beobachtet wie unter Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen. 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 Adrenalin-dosis 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 wer-

den, wenn der Patient derzeit Arutidor® 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 Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Hypoglykämie maskieren.

Auch bestimmte Symptome einer Hyperthyreose können durch eine Behandlung mit Betablockern maskiert werden. 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 Dorzolamid/Timolol Augentropfen 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.

Nach Filtrationsoperationen wurde bei Anwendung von Arzneimitteln, die die Kammerwasserproduktion hemmen, über Aderhautabhebung in Verbindung mit okulärer Hypotonie berichtet.

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.

Verwendung von Kontaktlinsen

Der in Arutidor® enthaltene Konservierungsstoff Benzalkoniumchlorid kann Irritationen am Auge hervorrufen. 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.

Wirkungen bei Dopingmissbrauch

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

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 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 sowie zur Auslösung einer Hypotonie und/oder einer deutlichen Bradykardie kommen, wenn Timololmaleat-Augentropfen 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 blut-

zuckersenkende Wirkung von Antidiabetika verstärken.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Verwendung von Arutidor® bei Schwangeren vor. Arutidor® sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, sofern dies nicht unbedingt notwendig ist. Wie die systemische Absorption gesenkt werden kann, siehe 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.

Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten über Schwangere vor, die Dorzolamid erhielten. Bei Kaninchen bewirkte die Gabe von Dorzolamid in maternaltoxischen Dosen teratogene Effekte (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

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.

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

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 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.

4.8 Nebenwirkungen

Wie andere topisch angewendete ophthalmische Arzneimittel wird Arutidor® in die systemische Zirkulation absorbiert. Dies kann zu ähnlichen Nebenwirkungen wie bei systemischen Betablockern führen. Die Inzidenz systemischer UAW nach Verabreichung topischer Ophthalmika ist niedriger als bei systemischer Verabreichung. Zu den aufgeführten unerwünschten Arzneimittelwirkungen gehören Reaktionen, die bei der Klasse

der ophthalmischen Betablocker beobachtet wurden.

Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden bei ophthalmischen Betablockern beobachtet und können möglicherweise bei Arutidor® auftreten.

In klinischen Studien wurden keine für Dorzolamid/Timolol Augentropfen spezifischen Nebenwirkungen beobachtet; die Nebenwirkungen beschränkten sich auf die schon zuvor für Dorzolamidhydrochlorid und/oder Timololmaleat berichteten Reaktionen. Generell waren die allgemeinen Nebenwirkungen nur leicht ausgeprägt und führten nicht zu einem Behandlungsabbruch.

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).

Die folgenden Nebenwirkungen traten unter Dorzolamid/Timolol Augentropfen 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).

Erkrankungen des Immunsystems:

Timololmaleat-Augentropfen:

Systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Nesselsucht (Urtikaria), lokal begrenzten und allgemeinen Hautausschlag, Juckreiz (Pruritus) und anaphylaktische Reaktion.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Timololmaleat-Augentropfen:

Selten: systemischer Lupus erythematosus, Myalgie

Erkrankungen des Nervensystems:

Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen:

Häufig: Kopfschmerzen

Selten: Schwindel, Parästhesien

Timololmaleat-Augentropfen:

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Schwindel, Depressionen

Selten: Schlaflosigkeit, Alpträume, Gedächtnisverlust, Parästhesien, Verstärkung der objektiven und subjektiven Symptome einer Myasthenia gravis, zerebrovaskulärer Insult

Augenerkrankungen:

Dorzolamid/Timolol Augentropfen

Sehr häufig: Brennen und Stechen

Häufig: konjunktivale Injektion, Verschwommensehen, Hornhauterosion, Augenjucken, Tränenfluss

Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen:

Häufig: Lidentzündung, Lidreizung

Gelegentlich: Iridozyklitis

Selten: Reizungen, z. B. Rötung, Schmerzen, Krustenbildung am Augenlid, transitorische Myopie (die sich nach Absetzen der Therapie zurückbildete), Hornhautödem, okuläre Hypotonie und Aderhautabhebung (nach Filtrationsoperation)

Timololmaleat-Augentropfen:

Häufig: Subjektive und objektive Symptome von okulären Reizerscheinungen (z. B. Brennen, Stechen, Juckreiz, Tränen, Rötung), einschließlich Blepharitis, Keratitis, herabgesetzte Hornhautsensibilität und trockene Augen

Gelegentlich: Sehstörungen einschließlich Refraktationsänderungen (in einigen Fällen aufgrund des Absetzens einer Miotikatherapie)

Selten: Ptosis, Diplopie, Aderhautabhebung (nach Filtrationsoperation; siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Timololmaleat-Augentropfen:

Selten: Tinnitus

Herzerkrankungen und Gefäßerkrankungen:

Timololmaleat-Augentropfen:

Gelegentlich: Bradykardie, Synkope

Selten: Hypotonie, Schmerzen im Brustraum, Palpitationen, Ödeme, Arrhythmie, kongestive Herzinsuffizienz, atrioventrikulärer Block, Herzinsuffizienz, Herzstillstand, zerebrale Ischämie, Claudicatio, Raynaud-Syndrom, kalte Hände und Füße

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Dorzolamid/Timolol Augentropfen

Häufig: Sinusitis

Selten: Kurzatmigkeit, respiratorische Insuffizienz, Rhinitis

Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen:

Selten: Epistaxis

Timololmaleat-Augentropfen:

Gelegentlich: Dyspnoe

Selten: Bronchospasmus (vorwiegend bei Patienten mit bereits bestehender bronchospastischer Erkrankung), Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Dorzolamid/Timolol Augentropfen

Sehr häufig: Geschmacksstörungen

Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen

Häufig: Übelkeit

Selten: Reizung im Rachenbereich, Mundtrockenheit

Timololmaleat-Augentropfen:

Gelegentlich: Übelkeit, Dyspepsie

Selten: Diarrhoe, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Dorzolamid/Timolol Augentropfen

Selten: Kontaktdermatitis

Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen

Selten: Exanthem

Timololmaleat-Augentropfen:

Selten: Alopezie, Psoriasis oder Verschlechterung einer Psoriasis, Hautausschlag

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Dorzolamid/Timolol Augentropfen

Gelegentlich: Urolithiasis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Timololmaleat-Augentropfen:

Selten: Peyronie-Krankheit, sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Dorzolamid/Timolol Augentropfen

Selten: subjektive und objektive Symptome von systemischen allergischen Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Exanthem, Anaphylaxie, Bronchospasmus

Dorzolamidhydrochlorid-Augentropfen:

Häufig: Asthenie/Müdigkeit

Timololmaleat-Augentropfen:

Gelegentlich: Asthenie/Müdigkeit

Metabolismus und Ernährungsstörungen

Timololmaleat-Augentropfen:

Hypoglykämie

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 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: Glaukommittel und Miotika, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, 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 Bikarbonationen 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 Fluoreszein-Studie 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 senken Dorzolamid/Timolol Augentropfen 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. Dorzolamid/Timolol Augentropfen senken 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 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 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 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 konnte bei Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten über den Tag verteilt 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. Die Wirksamkeit wurde bei diesen Patienten nicht nachgewiesen. In dieser kleinen Patientengruppe wurde die zweimal tägliche Verabreichung von Dorzolamid/Timolol Augentropfen 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

Kammerwasserspiegel: Bei Kaninchen wurden 60 Minuten nach Applikation von einem Tropfen 1,0%igem Timolol maximale Kammerwasserspiegel von 461 ng/100 mg gemessen. Beim Menschen betrugen die Kammerwasserspiegel in der ersten und zweiten Stunde nach Verabreichung von zwei Tropfen 0,5%igem Timolol 150 ng/100 mg. Nach 7 Stunden sank der Spiegel auf 10 ng/100 mg.

Okuläre Gewebekonzentrationen:

Beim Kaninchenauge wurde nach Applikation eines Tropfens einer 0,25%igen Lösung von ¹⁴C-markiertem Timolol die maximale Radioaktivität in den verschiedenen okulären Geweben nach 15 bis 60 Minuten erreicht. In Hornhaut, Nickhaut und Iris/Ziliarkörper wurden Radioaktivitäten entsprechend 1 bis 10 ng Timolol/100 mg Gewebe gemessen.

Systemische Resorption:

Studien haben gezeigt, dass Timolol nach lokaler Anwendung am Auge systemisch resorbiert wird. In einer Studie wurde Timolol bei allen untersuchten gesunden Probanden und Patienten im Urin nachgewiesen. (Timololhydrogenmaleat und seine Metaboliten werden vorwiegend über die Nieren ausgeschieden.)

Blutspiegel:

Nach lokaler Anwendung am Auge in der empfohlenen klinischen Dosierung sind Blutspiegel von Timolol beim Menschen sowohl nach einmaliger Anwendung als auch nach einer Behandlungszeit von 2 Wochen häufig nicht nachweisbar (unter 2 ng/ml). Bei einer Dosierung von 2 × 2 Tropfen/Tag betrugen die maximalen gemessenen Plasmaspiegel 9,6 ng/ml. Die maximalen Plasmaspiegel wurden nach 30–90 Minuten erreicht.

Es zeigte sich in einigen Fällen, dass bei Neugeborenen und Kleinkindern die Anwendung von timololhaltigen Augentropfen in der empfohlenen Dosierung zu wesentlich höheren Plasmakonzentrationen von Timolol führte als bei Erwachsenen. Bei einem drei Wochen alten Neugeborenen betrug der Plasmaspiegel nach zweimal täglicher Gabe von einem Tropfen 0,25%iger timololhaltiger Augentropfen 34 ng/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das okuläre und systemische Sicherheitsprofil der einzelnen Wirkstoffe ist hinreichend bekannt.

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen

Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Dorzolamid

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

Timolol

Präklinische Effekte wurden nur nach Timolol-Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als minimal bewertet. 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 Dorzolamid/Timolol 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 (zur pH Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit: 24 Monate

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

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden.

7. Inhaber der Zulassung

Dr. Gerhard Mann
Chem.-pharm. Fabrik GmbH
Brunsbütteler Damm 165 – 173
13581 Berlin
Telefon: 030-33093-5053
Telefax: 030-33093-350
E-Mail: ophthalmika@bausch.com

Mitvertrieb:

Bausch & Lomb GmbH
Brunsbütteler Damm 165 – 173
13581 Berlin
Telefon: 030-33093-5053
Telefax: 030-33093-350
E-Mail: ophthalmika@bausch.com

8. Zulassungsnummer

78188.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

30.08.2011

10. Stand der Information

April 2012

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin