

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG**

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

Sonstige Bestandteile:  
Benzalkoniumchlorid 0,20 mg/ml

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Augentropfen.  
Die Lösung ist eine klare, farblose Flüssigkeit.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Arucom® ist angezeigt bei Erwachsenen (einschließlich älteren 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 (einschließlich älterer 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.

Wenn eine nasolakrimale Okklusion durchgeführt wird oder die Augenlider für 2 Minuten geschlossen werden, wird die systemische Absorption vermindert. Dies kann zu einer Verringerung von systemischen Nebenwirkungen und zu einer Verstärkung der lokalen Wirkung führen.

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.

Kinder und Jugendliche:  
Sicherheit und Wirksamkeit von Arucom® bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren wurden nicht untersucht.

**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, sino-atrialem Block, atrioventrikulärem Block 2. oder 3. Grades, ohne Schrittmacherkontrolle, offensichtlicher Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-  
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**Systemische 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.

Herzerkrankungen:

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.

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 Astmapatienten nach Anwendung von manchen ophthalmischen 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 Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können.

Betablocker können auch Anzeichen einer Hyperthyreoidose maskieren.

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 Arucom® erhält.

Anaphylaktische Reaktionen:

Während der Anwendung von Betablockern können Patienten mit Atopie oder einer schweren anaphylaktischen Reaktion auf verschiedene Allergene in der Anamnese stärker auf wiederholte Belastungen mit solchen Allergenen reagieren und auf die üblichen Dosen Adrenalin zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen nicht ansprechen.

Begleitmedikation:

Timolol kann mit anderen Arzneimitteln interagieren (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Andere Betablocker:

Der Effekt auf den Augeninnendruck oder die bekannten Effekte der systemischen Betablockade werden möglicherweise verstärkt, wenn Arucom® Patienten bereits vor Erhalt eines systemischen Betablockers angewendet wird. Die Reaktion dieser Patienten soll engmaschig kontrolliert werden. Die Anwendung von zwei topischen Betablockern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkungen am Auge:

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 und Timolol Augentropfen eine verstärkte Iripigmentierung 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 Melaningehalt 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 können 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.

Naevi 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.

Beim entzündlich bedingten Glaukom, beim neovaskulären, beim chronischen Engwinkel- oder beim angeborenen Glaukom, 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.

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

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.

#### Aderhautabhebung:

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

#### Hornhauterkrankungen:

Ophthalmische Betablocker können Trockenheit der Augen verursachen. Patienten mit Hornhauterkrankungen sollen mit Vorsicht behandelt werden.

#### Dopinghinweis:

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

#### Gebrauch von Kontaktlinsen:

Arucom® enthält Benzalkoniumchlorid, das üblicherweise als Konservierungsmittel in ophthalmischen Arzneimitteln verwendet wird. Zu Benzalkoniumchlorid wurde über punktförmige und/oder toxische ulzerative Keratopathien berichtet.

Patienten mit trockenem Auge oder eingeschränkter Hornhautfunktion sollen bei häufiger oder längerer Anwendung von Arucom® sorgfältig überwacht werden. 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. (siehe Abschnitt 4.2).

#### Kinder und Jugendliche

Arucom® wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

### **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.

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.

Additive Wirkungen sind möglich, wobei Hypotension und/oder ausgeprägte Bradykardie auftreten können, wenn Timolol-haltige Augentropfen zusammen angewendet werden mit oralen Calciumantagonisten, Guanethidin oder Betablockern, Antiarrhythmika, Digitalisglykosiden oder Parasympathomimetika.

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).

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.

#### Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

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

#### **Schwangerschaft**

Es liegen keine aussagekräftigen Daten zur Anwendung von Arucom® bei schwangeren Frauen vor. Arucom® soll in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist. Um die systemische Absorption zu reduzieren, 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.

Studien mit Latanoprost an Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Arucom® soll in der Schwangerschaft daher nicht angewendet (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® soll bei stillenden Frauen daher nicht angewendet werden.

#### **Fertilität**

Latanoprost und Timolol zeigten in Tierstudien keinerlei Effekt auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Die Instillation von Augentropfen kann zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung des Sehens führen. Bis diese vorüber ist, dürfen Patienten kein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Wie andere topisch angewendete ophthalmische Arzneimittel, wird auch Arucom® 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.

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. Nebenwirkungen aus klinischen Studien im Zusammenhang mit der Anwendung von Latanoprost

und Timolol Augentropfen sind im Folgenden aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Erkrankungen des Nervensystems  
Gelegentlich: Kopfschmerzen.

#### Augenerkrankungen

Sehr häufig: Hyperpigmentation der Iris.  
Häufig: Augenreizung (einschließlich Stechen, Brennen und Jucken), Augenschmerzen.  
Gelegentlich: Hyperämie des Auges, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion, Blepharitis, Hornhauterkrankungen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes  
Gelegentlich: Ausschlag, Juckreiz.

Weitere Nebenwirkungen, die für die Anwendung der einzelnen Wirkstoffe von Arucom® spezifisch sind, wurden entweder in klinischen Studien, Spontanmeldungen oder in der vorhandenen Literatur berichtet. Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

#### **Für Latanoprost sind diese:**

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:  
Keratitis herpetica.

Erkrankungen des Nervensystems:  
Schwindel.

#### Augenerkrankungen:

Veränderungen an Wimpern und Flaumhaaren (länger, dicker, stärker pigmentiert sowie erhöhte Anzahl), punktförmige Erosionen, periorbitale Ödeme, Iritis/Uveitis, Makula-Ödeme (bei aphaken, pseudophaken Patienten mit gerissener hinterer Linsenkapsel oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Makula-Ödeme). Trockene Augen, Keratitis, Hornhaut-Ödeme und -erosionen, falsch auswachsende Wimpern, die manchmal zu Augenreizungen führen und Iriszyste.

Herzkrankungen:  
Verschlechterung einer bestehenden Angina pectoris, Palpitationen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:  
Asthma, Verstärkung von bestehendem Asthma, Dyspnoe.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:  
Dunkelfärbung der Lidhaut.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:  
Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:  
Brustschmerzen.

#### **Für Timolol sind diese:**

Erkrankungen des Immunsystems:  
Systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, lokalisierte und generalisierter Ausschlag, Juckreiz, anaphylaktische Reaktion.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:  
Hypoglykämie.

Psychiatrische Erkrankungen:  
Depression, Gedächtnisverlust, verringerte Libido, Schlaflosigkeit, Alpträume.

Erkrankungen des Nervensystems:  
Schwindel, Parästhesien, zerebrale Ischämie, Schlaganfall, Verschlechterung einer Myasthenia gravis, Synkope, Kopfschmerzen.

#### Augenerkrankungen:

Okuläre Irritation (z.B. Brennen, Stechen, Jucken, Tränenfluss, Rötung), Blepharitis, Keratitis, verschwommenes Sehen und Ablösung der Chorioidea nach einer filtrierenden Operation (siehe Abschnitt 4.4). Verminderte Empfindlichkeit der Hornhaut, trockene Augen, Hornhauterosion, Ptoxis, Diplopie, Sehstörungen einschließlich refraktiver Veränderungen (in manchen Fällen infolge Absensens einer miotischen Therapie).

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:  
Tinnitus.

Herzkrankungen:  
Palpitationen, Ödeme, Arrhythmien, Bradykardie, Brustschmerzen, Herzstillstand, Herzblock, dekompensierte Herzinsuffizienz, atrioventrikulärer Block, Herzversagen.

Gefäßerkrankungen:  
Hypotonie, Raynaud-Syndrom, kalte Hände und Füße.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:  
Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit vorbestehendem bronchospastischem Leiden), Dyspnoe, Husten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:  
Geschmacksstörungen, Übelkeit, Diarrhoe, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Erbrechen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:  
Alopezie, psoriasisartiger Ausschlag oder Verschlechterung von Psoriasis, Hautausschlag.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:  
Muskelschmerzen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:  
Sexuelle Dysfunktion, verringerte Libido.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:  
Asthenie/Müdigkeit.

#### Kinder und Jugendliche

Arucom® wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

#### **4.9 Überdosierung**

Daten zur Überdosierung von Arucom® am Menschen liegen nicht vor.

Symptome einer systemischen Überdosierung mit Timolol sind: Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus und Herzstillstand. Bei Auftreten solcher Zeichen soll symptomatisch und unterstützend behandelt werden. Studien haben gezeigt, dass Timolol nicht leicht dialysierbar ist.

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

Falls Latanoprost unabsichtlich verschluckt wurde, können folgende Information von Nutzen sein:

Behandlung: 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.

#### Kinder und Jugendliche

Arucom® wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel 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<sub>2alpha</sub>-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 myokardial 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

In Studien zur Dosisfindung bewirkten Latanoprost und Timolol Augentropfen deutlich größere Senkungen des mittleren täglichen Augeninnendrucks verglichen zu Latanoprost und Timolol einmal täglich als Monotherapie angewendet. In zwei gut kontrollierten doppelblinden klinischen Studien über 6 Monate wurde die augeninnendrucksenkende Wirkung von Latanoprost und Timolol Augentropfen 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 24-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 und Timolol Augentropfen, 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 aufrecht erhalten.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

##### Latanoprost

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. 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 Augenlider, 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%.

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

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. Die Halbwertszeit von Timolol im Plasma beträgt etwa 6 Stunden.

Timolol wird weitestgehend in der Leber abgebaut. Die Metaboliten werden zusammen mit unverändertem Timolol im Urin ausgeschieden.

##### Arucom®

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 Säure von Latanoprost im Kammerwasser.

##### Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Arucom® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht untersucht.

#### 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 eine embryofetale Toxizität, 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 H<sub>2</sub>O  
Dinatriumhydrogenphosphat  
Wasser für Injektionszwecke

##### 6.2 Inkompatibilitäten

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass beim Mischen von Thiomersal-haltigen Augentropfen mit Latanoprost- und Timolol-Augentropfen 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. 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 werden 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  
Telefon: 0800-0909490-90 (gebührenfrei)  
Telefax: (030) 33093-350  
E-Mail: ophthalmika@bausch.com

**Im Mitvertrieb:**

Bausch & Lomb GmbH  
Brunsbütteler Damm 165 – 173  
13581 Berlin  
Telefon: 0800-0909490-90 (gebührenfrei)  
Telefax: (030) 33093-350  
E-Mail: ophthalmika@bausch.com

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

84253.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG**

08.02.2012

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2012

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin