

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ARUCOM 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución.  
Latanoprost/Timolol

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 50 microgramos de latanoprost y 6,8 mg de timolol maleato, equivalentes a 5 mg de timolol.

#### Excipiente con efecto conocido:

Cloruro de benzalconio 0,2 mg/ml.

Fosfato disódico anhidro, dihidrógenofosfato de sodio monohidrato (que contienen una cantidad total de fosfato de 6,3 mg/ml).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución.

La solución es un líquido transparente e incoloro.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Arucom está indicado en adultos (incluyendo pacientes en edad avanzada) para la reducción de la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular que no responden debidamente a los betabloqueantes o a los análogos de las prostaglandinas administrados por vía tópica.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

*Adultos (incluidos los pacientes de edad avanzada):*

La dosis terapéutica recomendada es de una gota en el ojo o los ojos afectados una vez al día.

Si se olvida administrar una dosis, el tratamiento debe continuar con la administración de la siguiente dosis de la forma habitual. La dosis no deberá ser superior a una gota al día en el ojo u ojos afectados.

##### *Población pediátrica:*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Arucom en niños y adolescentes.

##### Forma de administración

Las lentes de contacto deben retirarse antes de instilar las gotas y pueden volver a colocarse transcurridos 15 minutos (ver sección 4.4).

En el caso de estar utilizando más de un fármaco oftálmico tópico, deberán transcurrir al menos cinco minutos entre la administración de dichos fármacos.

La absorción sistémica se reduce cuando se realiza una oclusión nasolagrimal o se cierran los párpados durante 2 minutos. Ello puede conllevar una disminución de los efectos adversos sistémicos y un aumento de la actividad local.

### 4.3. Contraindicaciones

Arucom está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Trastorno reactivo de las vías aéreas como asma bronquial, o antecedentes de asma bronquial, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardíaca manifiesta y shock cardiogénico.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Efectos sistémicos

Al igual que otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, latanoprost y timolol se absorben por vía sistémica. Debido al componente beta-adrenérgico timolol, pueden producirse los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras reacciones adversas como las que se observan con los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración tópica oftálmica es menor que en la administración sistémica. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

#### Trastornos cardíacos

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares (p. ej., cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) que siguen un tratamiento hipotensor con beta-bloqueantes deberán evaluarse exhaustivamente y se debe considerar la posibilidad de tratarlos con otros principios activos. Deberá reconocerse a los pacientes con trastornos cardiovasculares para detectar los signos de deterioro de estos trastornos y de reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, sólo deberán administrarse betabloqueantes, con la debida precaución, a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Se han notificado reacciones cardíacas, y raramente, muertes relacionadas con fallos cardiacos, tras la administración de timolol.

#### Trastornos vasculares:

Los pacientes con alteraciones o trastornos circulatorios periféricos graves (es decir, formas graves de la enfermedad de Raynaud o del síndrome de Raynaud) deberán tratarse con precaución.

#### Trastornos respiratorios:

Tras la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos se han observado reacciones respiratorias, incluso la muerte, producidas por broncoespasmos en pacientes con asma.

Arucom deberá utilizarse con precaución en pacientes con EPOC leve o moderada y solo si el beneficio potencial sobrepasa el riesgo potencial.

#### Hipoglucemia y diabetes:

Los betabloqueantes deberán administrarse con precaución en pacientes que presentan hipoglucemias espontáneas y en pacientes con diabetes inestable, puesto que los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de una hipoglucemia aguda.

Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

#### Trastornos corneales:

Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad ocular. Los pacientes con trastornos corneales deben ser tratados con precaución.

Otros agentes betabloqueantes:

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos del betabloqueo sistémico, pueden potenciarse cuando se administra timolol a pacientes que ya están recibiendo un agente betabloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes se habrá de monitorizar cuidadosamente. No se recomienda la administración de dos agentes bloqueantes beta-adrenérgicos tópicos (ver sección 4.5).

Reacciones anafilácticas:

Durante el tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia o de reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos pueden ser más reactivos a la exposición repetida a dichos alérgenos, y no responder a las dosis habituales de adrenalina que se utilizan para tratar las reacciones anafilácticas.

Desprendimiento coroideo:

Se han notificado casos de desprendimiento coroideo con la administración de una terapia supresora del humor acuoso (como por ejemplo, timolol y acetazolamida), tras cirugías filtrantes.

Anestesia quirúrgica:

*Algunos preparados oftálmicos con betabloqueantes pueden inhibir los efectos de los agonistas beta sistémicos como la adrenalina. Deberá informarse al anestesista si el paciente utiliza timolol.*

Tratamiento concomitante:

Timolol puede interactuar con otros fármacos (ver sección 4.5).

Otros análogos de prostaglandinas:

No se recomienda el uso concomitante de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandinas o derivados de prostaglandinas (ver sección 4.5).

Cambios en la pigmentación del iris:

Latanoprost puede cambiar gradualmente el color de los ojos al aumentar la cantidad de pigmento marrón en el iris. De manera similar a la experiencia obtenida con el colirio de latanoprost, se observó un aumento de la pigmentación del iris entre el 16 % y el 20 % del total de pacientes tratados con colirio de latanoprost/timolol durante un año (basado en fotografías). El efecto se observó principalmente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, verde-marrón, miel-marrón o azul/gris-marrón, y se debe al aumento del contenido de melanina en los melanocitos del estroma del iris. Normalmente la pigmentación marrón presente alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, pero el iris entero o parte del mismo puede adquirir un color más marrón. En pacientes con ojos de color homogéneo, azul, gris, verde o marrón, el cambio se observa con muy poca frecuencia, únicamente durante los tratamientos de dos años con latanoprost en ensayos clínicos.

El cambio del color del iris ocurre de forma lenta, puede no apreciarse durante varios meses o años y no se ha relacionado con ningún síntoma o cambio patológico.

No se ha observado ningún otro aumento de pigmento marrón del iris tras la suspensión del tratamiento, pero el color resultante puede ser permanente.

Los nevus y las pecas del iris no se han visto afectados por el tratamiento.

No se ha observado acumulación de pigmento en la malla trabecular ni en ninguna otra parte de la cámara anterior, pero deberá examinarse regularmente a los pacientes y, en función de su situación clínica, deberá suspenderse el tratamiento en caso de que siga aumentando la pigmentación del iris.

Antes de comenzar el tratamiento deberá informarse a los pacientes de la posibilidad de un cambio en el color del ojo.

El tratamiento unilateral puede resultar en una heterocromía permanente.

Cambio en los párpados y las pestañas:

Se ha notificado oscurecimiento de la piel de los párpados, que puede ser reversible, en relación con el uso de latanoprost.

El latanoprost puede cambiar gradualmente las pestañas y el vello en el ojo tratado. Estos cambios incluyen el aumento de la longitud, grosor, pigmentación y número de las pestañas o pelos, y el crecimiento desviado de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles al cese del tratamiento.

Glaucoma:

No se dispone de experiencia documentada relativa al uso de latanoprost en el glaucoma inflamatorio, neovascular o crónico de ángulo cerrado, en el glaucoma de ángulo abierto de pacientes pseudofáquicos ni en el glaucoma pigmentario. Latanoprost ejerce muy poco o ningún efecto sobre la pupila, pero no existe experiencia documentada en los casos de ataques agudos de glaucoma de ángulo cerrado. Por consiguiente, en estos casos se recomienda utilizar Arucom con precaución hasta que se disponga de una mayor experiencia.

Queratitis herpética:

Latanoprost deberá utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis herpética, y deberá evitarse su utilización en casos de queratitis activa causada por el virus del herpes simple y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con análogos de prostaglandinas.

Edema macular:

Durante el tratamiento con latanoprost se han notificado casos de edema macular, incluyendo casos de edema macular cistoide. Estos casos corresponden principalmente a pacientes afáquicos, a pacientes pseudofáquicos con roturas en la cápsula posterior del cristalino o a pacientes con factores de riesgo conocidos de desarrollar un edema macular. Arucom deberá utilizarse con precaución en estos pacientes.

Efectos de uso indebido a efectos de dopaje:

El uso de Arucom puede dar positivo en controles de dopaje.

Este medicamento contiene 6 microgramos de cloruro de benzalconio en cada gota, lo que equivale a 0,2 mg/ml.

El cloruro de benzalconio puede producir irritación ocular y alterar el color de las lentes de contacto blandas. En caso de que sea necesario utilizar lentes de contacto durante el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación y que esperen 15 minutos antes de volver a colocarlas.

Se han notificado casos de queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por el cloruro de benzalconio. Puesto que este medicamento contiene cloruro de benzalconio, se aconseja un seguimiento cuidadoso de aquellos pacientes que padezcan ojo seco y que utilicen el producto con frecuencia o durante periodos prolongados; o en aquellas condiciones en las que la córnea esté comprometida. Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

Lentes de contacto:

El cloruro de benzalconio puede ser absorbido por las lentes de contacto blandas y puede decolorarlas. Debe aconsejarse a los pacientes que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación y que esperen 15 minutos antes de volver a colocarlas.

## Población pediátrica

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios específicos sobre la interacción farmacológica con latanoprost/timolol.

Se han notificado aumentos paradójicos de la presión intraocular tras la administración concomitante por vía oftálmica de dos análogos de prostaglandinas. Por tanto, no se recomienda la utilización de dos o más prostaglandinas, análogo de prostaglandinas o derivados de prostaglandinas.

Existe la posibilidad de que los efectos sean aditivos y produzcan hipotensión o bradicardia marcada cuando se administra la solución oftálmica de betabloqueantes de forma concomitante con bloqueantes de los canales de calcio por vía oral, betabloqueantes adrenérgicos, antiarrítmicos (como la amiodarona), glucósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos o guanetidina.

**Se ha notificado un betabloqueo sistémico potenciado (por ejemplo, disminución de la frecuencia cardiaca, depresión) cuando se administra un tratamiento combinado con inhibidores del CYP2D6 (por ejemplo quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.**

El efecto en la presión intraocular o los efectos sistémicos conocidos por el bloqueo beta pueden potenciarse si se administra Arucom a pacientes que ya estén recibiendo un bloqueante beta-adrenérgico por vía oral y no se recomienda la utilización de dos o más bloqueantes beta-adrenérgicos por vía tópica.

De forma ocasional, se ha observado midriasis producida como consecuencia del uso concomitante de betabloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

Al tomar betabloqueantes, puede intensificarse la reacción hipertensora que se produce al suspender de forma repentina el uso de clonidina.

Los betabloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucémico de los medicamentos antidiabéticos. Los betabloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia (ver sección 4.4).

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

##### *Latanoprost*

No se dispone de datos adecuados sobre la utilización de latanoprost en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para los humanos.

##### *Timolol*

No se dispone de datos adecuados sobre la utilización de timolol en mujeres embarazadas. Timolol no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea totalmente necesario. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Los estudios epidemiológicos no han revelado existencia de malformaciones, pero muestran un riesgo de retraso de crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Asimismo, se han observado signos y síntomas de bloqueo beta (p. ej., bradicardia, hipotensión, dificultades respiratorias e hipoglucemia) en recién nacidos cuando los betabloqueantes se han administrado hasta el parto. Si se administra Arucom antes del parto, se debe hacer un seguimiento exhaustivo del recién nacido durante los primeros días de vida.

Por consiguiente, no debe utilizarse Arucom durante el embarazo (ver sección 5.3).

### Lactancia

Los betabloqueantes se excretan en la leche materna. No obstante, es improbable que con las dosis terapéuticas de timolol en colirio la cantidad presente en la leche materna sea suficiente para que se produzcan síntomas clínicos de bloqueo beta en el lactante. Para reducir la absorción sistémica, ver sección 4.2.

Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna. Por tanto, Aruom no se debe utilizar en mujeres en período de lactancia.

### Fertilidad

En los estudios en animales ni latanoprost ni timolol han demostrado tener efectos sobre la fertilidad masculina ni femenina.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Arucom sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Como ocurre con otros colirios, la instilación del colirio puede provocar una visión borrosa transitoria. Hasta que este efecto no pase, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas.

### **4.8. Reacciones adversas**

En el caso de latanoprost, la mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con el sistema ocular. En los datos obtenidos en la fase de extensión de los ensayos clínicos con el colirio de latanoprost y timolol, entre el 16 % y el 20 % de los pacientes manifestaron un aumento de la pigmentación del iris, que puede ser permanente. En un estudio abierto sobre la seguridad de latanoprost a cinco años, el 33 % de los pacientes desarrolló pigmentación del iris (ver sección 4.4). Otras reacciones adversas oculares son, por lo general, transitorias y tienen lugar al administrarse la dosis. Los efectos adversos más graves del timolol son de carácter sistémico, como bradicardia, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, broncoespasmos y reacciones alérgicas.

Al igual que con otros fármacos oftálmicos administrados por vía tópica, la solución de timolol en colirio se absorbe a la circulación sistémica. Esto puede provocar reacciones adversas parecidas a las observadas con los betabloqueantes sistémicos. La incidencia de reacciones farmacológicas adversas sistémicas después de la administración oftálmica por vía tópica es menor que para la administración sistémica. Las reacciones adversas mencionadas engloban las observadas con los betabloqueantes oftálmicos.

A continuación se mencionan los efectos adversos reacionados con el tratamiento, observados en ensayos clínicos con colirio de latanoprost y timolol.

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia, de la siguiente forma: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy poco frecuentes ( $< 1/10.000$ ); de frecuencia desconocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1: Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos con el colirio en solución de latanoprost/timolol:**

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )
Trastornos del sistema			Cefalea

nervioso			
Trastornos oculares	Hiperpigmentación del iris	Dolor ocular, irritación ocular (incluidos pinchazos, quemazón, picor, sensación de cuerpo extraño)	Trastornos de la córnea, conjuntivitis, blefaritis, hiperemia ocular, visión borrosa, lagrimeo aumentado
Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción cutánea, prurito

Se han notificado reacciones adversas adicionales, específicas de la utilización individual de cada uno de los componentes del colirio en solución de latanoprost/timolol por separado en estudios clínicos, informes espontáneos y en la bibliografía disponible.

Para latanoprost, son los siguientes:

**Tabla 2 de reacciones adversas: Latanoprost**

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Queratitis herpética
Trastornos del sistema nervioso	Mareos
Trastornos oculares	Cambios en las pestañas y el vello del párpado (aumento de la longitud, grosor, pigmentación y cantidad de las pestañas); queratitis puntiforme, edema periorbital; iritis; uveítis; edema macular incluido el edema macular cistoide; ojo seco; queratitis; edema corneal; erosión corneal; triquiasis; quiste del iris; fotofobia; cambios periorbitales y en los párpados que dan lugar a una mayor profundidad del surco del párpado; edema palpebral; reacción cutánea localizada en los párpados; pseudopenfigoide de la conjuntiva ocular <sup>†</sup> , oscurecimiento de la piel palpebral.
Trastornos cardíacos	Angina; angina inestable; palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Asma; empeoramiento del asma; disnea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y óseo	Mialgia; artalgia
Trastornos generales y alteración en el lugar de administración	Dolor torácico

<sup>†</sup>Puede estar potencialmente relacionado con el conservante cloruro de benzalconio

Para timolol, son los siguientes:

**Tabla 3 de reacciones adversas: maleato de timolol (administración ocular)**

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas sistémicas incluida reacción anafiláctica, angioedema, urticaria, erupción localizada y generalizada, prurito
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	Pérdida de memoria, insomnio, depresión, pesadillas
Trastornos del sistema nervioso	Accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, mareos, aumento de los signos y síntomas de <i>miastenia gravis</i> , parestesia, dolor de cabeza, síncope

Trastornos oculares	Desprendimiento coroideo tras cirugía de filtración (ver sección 4.4), erosión corneal, queratitis, diplopía, disminución de la sensibilidad corneal, signos y síntomas de irritación ocular (por ejemplo, quemazón, pinchazos, picor, lagrimeo y enrojecimiento), ojos secos, ptosis, blefaritis, visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos
Trastornos cardíacos	Parada cardíaca, insuficiencia cardíaca, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca congestiva, dolor torácico, arritmia, bradicardia, edema, palpitaciones
Trastornos vasculares	Frío en pies y manos, hipotensión, fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo (particularmente en pacientes con una enfermedad broncoespástica preexistente), tos, disnea
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, boca seca, disgeusia, dispepsia, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción de la piel, erupción psoriasiforme, exacerbación de psoriasis, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción sexual, disminución de la libido
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga

En pacientes con daños significativos de la córnea se ha informado, muy rara vez, de casos de calcificación corneal asociados al uso de colirios que contienen fosfatos.

#### Población pediátrica

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas:**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

#### **4.9. Sobredosis**

No se dispone de datos referentes a sobredosis con Arucom en humanos.

#### Síntomas

Los síntomas de una sobredosis sistémica con timolol son: bradicardia, hipotensión, broncoespasmo y paro cardíaco.

Aparte de la irritación ocular y de la hiperemia conjuntival, no se conocen otros efectos adversos oculares o sistémicos debidos a sobredosis con latanoprost.

#### Tratamiento

Si se produjeran síntomas de sobredosis, se debe realizar un tratamiento sintomático y de soporte.

La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental:



Los estudios realizados han demostrado que el timolol no se dializa fácilmente. Lavado gástrico si es necesario. Latanoprost sufre un extenso metabolismo de primer paso en el hígado. La infusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos no indujo síntomas, pero una dosis de 5,5 a 10 microgramos/kg originó náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, sofoco y sudoración. Estos síntomas fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron sin tratamiento, en las 4 horas posteriores a la finalización de la infusión.

#### Población pediátrica

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: combinaciones de betabloqueantes oftálmicos con timolol.

Código ATC: S01ED51

#### Mecanismo de acción

Arucom contiene dos componentes: latanoprost y maleato de timolol. Estos dos componentes reducen la PIO elevada mediante mecanismos de acción diferentes y el efecto combinado produce una reducción de la PIO mayor que la que ejercen dichos componentes por separado.

Latanoprost, un análogo de la prostaglandina F<sub>2</sub>alfa, es un agonista selectivo del receptor prostanoide FP, que reduce la PIO al aumentar el drenaje del humor acuoso. El mecanismo de acción principal es el aumento del drenaje uveoescleral. Además, se ha observado que en el hombre existe un cierto aumento en el drenaje (disminución de la resistencia trabecular a la salida del humor acuoso). Latanoprost carece de efectos significativos sobre la producción de humor acuoso, la barrera hematoacuosa y la circulación sanguínea intraocular.

Latanoprost no afectó los vasos sanguíneos retinianos durante el tratamiento crónico ocular de monos a los que se había realizado una extracción extracapsular del cristalino, como se demostró mediante angiografía fluoresceínica.

Durante el tratamiento a corto plazo, latanoprost no indujo una pérdida de fluoresceína en el segmento posterior de los ojos pseudofáquicos humanos.

Timolol es un bloqueante de los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 (no específico), que carece de actividad significativa simpaticomimética intrínseca, depresora directa del miocardio o estabilizadora de membrana. Timolol reduce la PIO mediante la disminución de la formación de humor acuoso en el epitelio ciliar.

No se ha establecido claramente el mecanismo de acción exacto, pero probablemente consista en la inhibición del aumento de la síntesis de AMP cíclico producido por un estímulo beta-adrenérgico endógeno. No se ha probado que timolol afecte de un modo significativo a la permeabilidad de la barrera hematoacuosa frente a las proteínas plasmáticas. En conejos, timolol no ejerció ningún efecto en el flujo sanguíneo de la región ocular tras el tratamiento crónico.

#### Efectos farmacodinámicos

##### *Eficacia clínica y seguridad*

En estudios encaminados a determinar la dosis, latanoprost/timolol aumentó significativamente la reducción en la medida diurna de PIO que el latanoprost y el timolol administrados una vez al día en monoterapia. En dos estudios clínicos bien controlados, doblemente enmascarado y de seis meses de duración, el efecto reductor de la PIO de latanoprost/timolol se comparó con el latanoprost y el timolol en monoterapia en pacientes con una PIO de al menos 25 mm Hg. Tras un periodo de preinclusión de 2 - 4

semanas con timolol (la reducción media de la PIO desde la inclusión fue de 5 mm Hg), se observaron otras disminuciones de la PIO diurna media de 3,1 mm Hg, 2,0 mm Hg y 0,6 mm Hg, tras 6 meses de tratamiento con latanoprost/timolol (dos veces al día), respectivamente. El efecto reductor de la PIO de latanoprost/timolol se mantuvo durante el periodo de extensión abierto de 6 meses de duración de estos estudios.

Los datos existentes sugieren que la dosis nocturna puede ser más eficaz en la reducción de la PIO que la dosis matutina. No obstante, al recomendar la aplicación de una dosis nocturna o matutina, deberá prestarse la debida atención al estilo de vida del paciente y la probabilidad de que cumpla la pauta.

Es preciso tener en cuenta que en caso de que la combinación fija no sea lo bastante eficaz, los resultados de los estudios indican que la administración por separado de timolol dos veces al día y de latanoprost una vez al día podría seguir siendo eficiente.

Latanoprost/timolol comienza a tener efecto al cabo de una hora y su efecto máximo se produce entre las seis y ocho horas. Se ha observado que se mantiene un adecuado efecto reductor de la PIO hasta 24 horas después de la administración tras múltiples tratamientos.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### *Latanoprost*

#### Absorción

Latanoprost es un profármaco en forma de éster isopropílico, inactivo por sí mismo, pero que después de su hidrólisis mediante esterasas presentes en la córnea se transforma en ácido de latanoprost, que es una molécula biológicamente activa. El profármaco se absorbe bien a través de la córnea y todo el fármaco que llega al humor acuoso se hidroliza durante su paso a través de la córnea.

#### Distribución

Los estudios en humanos indican que la concentración máxima en el humor acuoso, de aproximadamente entre 15 ng/ml y 30 ng/ml, se alcanza unas dos horas después de su administración tópica. Después de haber probado la administración tópica en monos, latanoprost se distribuye fundamentalmente por el segmento anterior, la conjuntiva y los párpados.

El aclaramiento plasmático del ácido de latanoprost es de 0,40 l/h/kg y tiene un escaso volumen de distribución de 0,16 l/kg, lo que da lugar a una semivida plasmática corta, de 17 minutos. La biodisponibilidad sistémica del ácido de latanoprost después de la administración ocular tópica es del 45 %. La unión del ácido de latanoprost a las proteínas plasmáticas del 87 %.

#### Biotransformación y eliminación

En el ojo no se produce prácticamente ninguna metabolización del ácido de latanoprost. La metabolización principal tiene lugar en el hígado. En los estudios con animales, los principales metabolitos, 1,2-dinor y 1,2,3,4-tetranor, ejercen una actividad biológica nula o débil y su excreción tiene lugar fundamentalmente en orina.

### *Timolol*

#### Absorción y distribución

La concentración máxima de timolol en el humor acuoso se alcanza aproximadamente una hora después de la administración tópica del colirio. Parte de la dosis se absorbe sistémicamente y se alcanza una concentración plasmática máxima de 1 ng/ml entre los diez y los veinte minutos después de la administración tópica de una gota de colirio en cada ojo una vez al día (300 microgramos/día).

### Metabolismo o Biotransformación

La semivida plasmática del timolol es de aproximadamente seis horas. El timolol se metaboliza en su mayor parte en el hígado.

### Eliminación

Los metabolitos se excretan en la orina junto con una parte de timolol inalterado.

### *Latanoprost/Timolol*

#### Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre el latanoprost y el timolol, aunque, transcurridas entre una y cuatro horas desde de la administración de latanoprost/timolol y en comparación con la monoterapia, se ha observado un aumento de aproximadamente el doble de la concentración de ácido de latanoprost en el humor acuoso.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

El perfil de seguridad ocular y sistémica de los componentes por separado está bien establecido. No se han observado efectos adversos oculares ni sistémicos en conejos tratados por vía tópica con la combinación fija o con soluciones oftálmicas de latanoprost y timolol administradas de forma concomitante. Ciertos estudios de seguridad farmacológica, genotoxicidad y carcinogenicidad con cada uno de los componentes no han revelado que exista riesgo para los humanos. Latanoprost no afectó a la cicatrización de las heridas de la córnea en conejos, mientras que timolol inhibió el proceso en los ojos de conejos y monos cuando se administraba más de una vez al día.

No se establecieron efectos sobre la fertilidad en machos ni hembras de rata ni potencial teratogénico en ratas ni en conejos tratados con latanoprost. No se observó embriotoxicidad en las ratas después de la administración de dosis por vía intravenosa de hasta 250 microgramos/kg/día. Sin embargo, latanoprost causó toxicidad embrionofetal, caracterizada por el aumento de la incidencia de reabsorción tardía y aborto y por la reducción del peso del feto en conejos con dosis intravenosas de 5 microgramos/kg/día de (aproximadamente 100 veces la dosis clínica) y superiores.

Timolol no mostró efectos sobre la fertilidad de machos ni de hembras en ratas, ni potencial teratogénico en ratones, ratas y conejos.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Cloruro de sodio  
Cloruro de benzalconio  
Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato  
Fosfato disódico anhidro  
Agua para preparaciones inyectables.

### **6.2. Incompatibilidades**

Los estudios *in vitro* realizados demuestran que se produce una precipitación cuando el colirio de latanoprost y timolol se mezcla con colirios que contienen timerosal. Si se utiliza un colirio de ese tipo de forma concomitantemente con Arucom, deberá transcurrir al menos cinco minutos entre la administración de ambos productos.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años.

Periodo de validez una vez abierto: 4 semanas.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (2°C - 8°C).

Una vez abierto, desechar al cabo de 4 semanas (ver sección 6.3). No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Frasco y cuentagotas de PEBD (5 ml) y tapón de rosca de PEAD.

Cada frasco contiene 2,5 ml de colirio en solución.

Arucom se presenta en los tamaños siguientes:

Un frasco de 2,5 ml, tres frascos de 2,5 ml y seis frascos de 2,5 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Dr. Gerhard Mann.

Brunsbütteler Damm 165 – 173

13581 Berlín (Alemania)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

76208

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Julio 2012

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio de 2019