

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tim[®]-Ophtal[®] 0,1 %
1 ml Augentropfen enthält 1,37 mg Timololhydrogenmaleat (Ph. Eur.)

Tim[®]-Ophtal[®] 0,25 %
1 ml Augentropfen enthält 3,42 mg Timololhydrogenmaleat (Ph. Eur.)

Tim[®]-Ophtal[®] 0,5 %
1 ml Augentropfen enthält 6,83 mg Timololhydrogenmaleat (Ph. Eur.)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Timololhydrogenmaleat (Ph. Eur.)

1 ml Augentropfen enthält:
Timololhydrogenmaleat (Ph. Eur.) 1,37 mg/
3,42 mg/6,83 mg
entsprechend Timolol 1 mg/ 2,5 mg/5 mg

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Benzalkoniumchlorid (Konservierungsmittel).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Erhöhter Augeninnendruck (okuläre Hypertension), Grüner Star (chronisches Offenwinkelglaukom), Grüner Star nach Linsenentfernung (Aphakienglaukom), Kindliches Glaukom, wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die Therapie beginnt in der Regel mit 2-mal täglich 1 Tropfen Tim[®]-Ophtal[®] 0,1 %, Augentropfen. Bei Bedarf kann die Dosis auf 2-mal täglich 1 Tropfen Tim[®]-Ophtal[®] 0,25 % oder 0,5 % Augentropfen gesteigert werden.

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Tim[®]-Ophtal[®] 0,1 % / 0,25 % / 0,5 % wird in den Bindehautsack eingeträufelt und ist für die Dauertherapie vorgesehen.

Bei der Druckeinstellung ist zu beachten, dass die anfängliche Drucksenkung bis zu 50 % betragen kann und es danach zu einer Wirkungsabnahme kommen kann (Tachyphylaxie). Nach 3–12 Monaten stabilisiert sich die Druckreduktion. Eine regelmäßige Druckkontrolle ist daher besonders in den ersten Tagen nach Ansetzen von Timolol-Augentropfen wichtig. Bei oraler Gabe von β -Rezeptorenblockern ist mit einer Drucksenkung am Auge zu rechnen, daher ist zu überprüfen, ob eine lokale Anwendung von Timolol-Augentropfen dann noch notwendig ist. Besteht schon eine systemische Gabe von β -Rezeptorenblockern, so ist der zusätzliche Effekt topisch verabreichter Mittel allerdings meist geringer.

Bei Patienten mit stark pigmentierter Iris kann die Drucksenkung verzögert oder abgeschwächt eintreten.

Die mögliche systemische Resorption wird reduziert, wenn man nach der Anwendung etwa 2 Minuten lang mit dem Finger Druck auf den Tränenkanal ausübt oder die Augenlider schließt. Dies kann zu einer Reduktion von systemischen Nebenwirkungen und zu einer Verstärkung der lokalen Wirkung beitragen.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund begrenzter Daten wird die Anwendung von Timolol bei primär kongenitalem Glaukom und primär juvenilem Glaukom wie folgt empfohlen:

als Übergangstherapie bis hin zu geeigneten chirurgischen Maßnahmen, oder

als Überbrückungstherapie im Falle eines fehlgeschlagenen chirurgischen Eingriffs, um weitere Möglichkeiten einer Therapie abzuwägen.

Dosierung

Der behandelnde Arzt ist angehalten eine strenge Nutzen/Risiko Abwägung durchzuführen, wenn eine Therapie mit Timolol bei Kindern und Jugendlichen erwogen wird. Eine ausführliche Anamnese und Untersuchung sollte der Anwendung von Timolol vorausgehen, um systemische Unregelmäßigkeiten auszuschließen.

Aufgrund der limitierten Datenlage kann keine genaue Dosisempfehlung gegeben werden (siehe auch Abschnitt 5.1).

Wenn der Nutzen das Risiko überwiegt, wird die Anwendung der niedrigstmöglichen verfügbaren Dosiskonzentration 1 \times täglich empfohlen (siehe auch Art der Anwendung). Falls der Augendruck nicht ausreichend kontrolliert werden kann, ist eine vorsichtige Erhöhung auf maximal 2 Tropfen täglich je betroffenem Auge in Erwägung zu ziehen. Falls eine 2-mal tägliche Verabreichung notwendig ist, sollte ein Intervall von 12 Stunden eingehalten werden.

Patienten, insbesondere Neugeborene, sollen nach der 1. Dosis für 1 bis 2 Stunden in medizinischen Räumlichkeiten streng überwacht werden. Des Weiteren ist bis zur Durchführung geeigneter chirurgischer Maßnahmen auf okuläre und systemische Nebenwirkungen zu achten.

In Hinblick auf die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, kann die 0,1%ige Lösung bereits ausreichend sein.

Art der Anwendung

Um mögliche Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte nur 1 Tropfen pro Dosierungszeitpunkt verabreicht werden.

Die systemische Resorption kann durch die Anwendung von nasolakrimaler Okklusion und dem Schließen der Augenlider so lange als möglich (z. B. für 3–5 Minuten) reduziert werden. Dies kann zu einer Herabsetzung der systemischen Nebenwirkungen und einer Steigerung der lokalen Wirkung führen. Siehe auch Abschnitt 4.4, 5.2.

Dauer der Anwendung

Als Übergangstherapie bei Kindern und Jugendlichen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; bronchiale Hyper-

reagibilität, reaktive Atemwegserkrankungen, inklusive bestehendes oder anamnestisch bekanntes Bronchialasthma, schwere chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen, Sinusbradykardie, AV-Block zweiten und dritten Grades ohne Schrittmacherkontrolle, dekompensierte Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, schwere allergische Rhinitis und dystrophische Störungen der Hornhaut.

Bei Patienten mit eingeschränkter Herzfähigkeit sollte die gleichzeitige Gabe von lokalen Betarezeptorenblockern wie Timolol und oralen oder intravenösen Calciumantagonisten vermieden werden, da AV-Überleitungsstörungen, Linksherzinsuffizienz und Hypotonie auftreten können.

Bei Patienten mit Hirndurchblutungsstörungen ist Vorsicht geboten. Sollten sich nach Aufnahme der Behandlung mit Timolol-Augentropfen Hinweise auf eine verminderte Hirndurchblutung ergeben, so ist eine alternative Therapie zu erwägen.

Bei Patienten mit Muskelschwäche ist Vorsicht geboten: Unter Timolol-Augentropfen wurde von einer verstärkten Muskelschwäche im Sinne myasthenischer Symptome wie Doppelbilder, hängende Lider und allgemeiner Schwäche berichtet.

Bei Patienten mit nächtlicher Druckerhöhung sind Timolol-Augentropfen nicht geeignet.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei jeder Glaukombehandlung sollten der Augeninnendruck und die Hornhaut regelmäßig untersucht werden.

Wie jeder andere topisch angewendete ophthalmische Wirkstoff, wird auch Timolol systemisch resorbiert. Aufgrund des beta-adrenergen Bestandteils Timolol, können dieselben Arten von kardiovaskulären, pulmonalen und anderen Nebenwirkungen auftreten wie bei systemisch angewendeten beta-adrenergen Wirkstoffen. Die Inzidenz von systemischen Nebenwirkungen ist bei ophthalmologischer Anwendung geringer als bei systemischer Anwendung. Um die systemische Resorption zu reduzieren, siehe Abschnitt 4.2.

Herzkrankungen

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Koronare Herzkrankungen, Prinzmetal Angina und Herzinsuffizienz) und Hypotonie soll die Therapie mit Beta-Blockern kritisch beurteilt und eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Patienten mit Herzkrankungen sind auf Zeichen von Verschlechterung der Erkrankung und auf Nebenwirkungen zu überwachen.

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

Gefäßkrankungen

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

Atemwegserkrankungen

Es wurde über Fälle respiratorischer Reaktionen, darunter Todesfälle infolge von Bronchospasmus bei Asthmapatienten nach Anwendung von manchen ophthalmischen Beta-Blockern berichtet.

Tim®-Ophtal® 0,25%/0,5% ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit leichter/mittlerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und nur dann, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Hypoglykämie/Diabetes

Beta-Blocker sind mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die spontane Hypoglykämie entwickeln oder bei Patienten mit labilem Diabetes, da Beta-Blocker die Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können. Beta-Blocker können auch die Anzeichen einer Hyperthyreose maskieren.

Erkrankungen der Hornhaut

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

Anderer Beta-Blocker

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

Anaphylaktische Reaktionen

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

Aderhautabhebung

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

Anästhesie im Rahmen von Operationen

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

Kinder und Jugendliche

Timolol Augentropfen sollten generell vorsichtig bei Kindern und Jugendlichen mit Glaukom angewendet werden (siehe auch Abschnitt 5.2).

Es ist wichtig, Eltern über mögliche Nebenwirkungen aufzuklären, sodass, falls notwendig, die Behandlung abgebrochen werden kann. Mögliche Anzeichen, auf die ge-

achtet werden soll, sind z. B. Husten und Giemen.

Aufgrund der Möglichkeit einer Apnoe und Cheyne-Stokes Atmung bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern, soll Timolol mit größter Vorsicht angewendet werden. Ein tragbarer Apnoe Monitor kann bei Neugeborenen unter Timolol Therapie hilfreich sein.

Die Anwendung von Tim®-Ophtal® 0,1%, Tim®-Ophtal® 0,25% bzw. Tim®-Ophtal® 0,5% kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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 erst 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Timolol durchgeführt.

Anderer Augentropfen

Gelegentlich wurden Fälle von Mydriasis berichtet, die durch eine gleichzeitige Anwendung von ophthalmischen Beta-Blockern und Adrenalin (Epinephrin) ausgelöst wurden.

Anderer Arzneimittel

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

CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Chinidin, SSRIs): Verstärkte systemische Beta-Blockade (z. B. erniedrigte Herzfrequenz, Depression) wurde bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

Hinweis: Wenn andere topische Augenarzneimittel zur gleichen Zeit angewendet werden, sollte zwischen der Applikation ein zeitlicher Abstand von etwa 15 Minuten eingehalten werden.

Die neuromuskuläre Blockade durch Tubocurarin kann durch die Betarezeptorenhemmung (durch Tim®-Ophtal® 0,1%/0,25%/0,5%) verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Betarezeptorenblockern und β_2 -Sympathomimetika ist eine Wirkungsverminderung der β_2 -Sympathomimetika sowie die Auslösung von schweren Bronchospasmen möglich.

Bei gleichzeitiger Gabe von Insulin oder anderen Antidiabetika kann ein Glukosemangel insbesondere unter gleichzeitiger körperlicher Belastung im Blut (Hypoglykämie) ausgelöst oder verstärkt werden und dessen Anzeichen verschleiert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Es stehen keine aussagekräftigen Daten zur Anwendung von Timolol bei Schwangeren zur Verfügung. Timolol sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, außer es ist unbedingt notwendig. Zur Reduzierung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Epidemiologische Studien zeigten keine Missbildungen, jedoch ein Risiko für ein retardiertes intrauterines Wachstum unter Therapie mit oralen Beta-Blockern. Außerdem wurden Anzeichen und Symptome einer Beta-Blockade (z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atembeschwerden und Hypoglykämie) bei Neugeborenen beobachtet, wenn Beta-Blocker bis zur Entbindung angewendet wurden. Wenn Tim®-Ophtal® 0,25%/0,5% bis zur Entbindung angewendet wird, sollte das Neugeborene während der ersten Lebensstage engmaschig überwacht werden.

Stillzeit

Beta-Blocker gehen in die Muttermilch über. Bei therapeutischen Dosen von Timolol ist jedoch unwahrscheinlich, dass ausreichende Mengen in der Muttermilch zu finden sind, um klinische Symptome einer Beta-Blockade beim Säugling auszulösen.

Um die systemische Resorption zu verringern siehe Abschnitt 4.2.

Timolol tritt auch bei okularer Applikation in die Muttermilch über und kann dort höhere Konzentrationen als im mütterlichen Plasma erreichen.

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

Wie bei allen Augentropfen können vorübergehend verschwommenes Sehen oder andere Seheinschränkungen die Fähigkeit, am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Falls es unmittelbar nach dem Eintropfen zu verschwommenem Sehen kommt, dürfen Patienten nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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

Wie andere topisch angewendete ophthalmische Arzneimittel, wird Timolol systemisch in den Kreislauf resorbiert. Dies kann ähnliche Nebenwirkungen verursachen, wie sie bei systemischen Beta-Blockern beobachtet werden. Die Inzidenz von systemischen Nebenwirkungen nach topischer Anwendung ist niedriger als nach systemischer Anwendung. Die gelisteten Nebenwirkungen schließen auch jene ein, die in-

nerhalb der Klasse der ophthalmischen Beta-Blocker gesehen werden.

Weitere Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von ophthalmischen Beta-Blockern beobachtet und können möglicherweise auch bei Tim[®]-Ophtal[®] 0,25%/0,5% auftreten:

Erkrankungen des Immunsystems:

Systemischer Lupus erythematoses, systemische allergische Reaktionen inklusive Angioödem, Urtikaria, lokale und generalisierte Ausschläge, Pruritus, anaphylaktische Reaktion.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Hypoglykämie.

Psychiatrische Erkrankungen:

Schlaflosigkeit, Depressionen, Alpträume, Gedächtnisverlust,

Halluzination (Nicht bekannt)

Erkrankungen des Nervensystems:

Synkope, Schlaganfall, cerebrale Ischämie, Verstärkung der Anzeichen und Symptome von Myasthenia Gravis, Benommenheit, Parästhesien, Kopfschmerzen.

Augenerkrankungen:

Anzeichen und Symptome von Irritationen des Auges (z. B. Brennen, Stechen, Jucken, Tränenfluss, Rötung), Blepharitis, Konjunktivitis, Keratitis, verschwommenes Sehen und choroidale Ablösung nach Filtrations-Operationen (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Verminderte Sensitivität der Kornea, trockene Augen, Hornhauterosion, Ptosis, Diplopie.

Herzkrankungen:

Bradykardie, Arrhythmie, Hypotonie, Synkopen, AV-Block, zerebrovaskulärer Insult, zerebrale Ischämie, Herzinsuffizienz, Palpitationen, Ödeme, Schmerzen im Brustbereich, Herzstillstand, dekompensierte Herzinsuffizienz.

Gefäßkrankungen:

Hypotonie, Raynauds Phänomen, kalte Hände und Füße.

Erkrankungen des Brustraums und Mediastinums:

Bronchospasmen (besonders bei Patienten mit vorbestehenden bronchospastischen Erkrankungen), respiratorische Insuffizienz, Dyspnoe, Husten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z. B. lokalisierte und generalisierte Exantheme und Urtikaria, Alopezie, psoriasiforme Ausschläge oder Verschlimmerung von Psoriasis, Hautausschläge.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:

Geschmacksstörungen, Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhö, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Erbrechen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Myalgie.

Erkrankungen der Fortpflanzungsorgane und der Brustdrüse:

Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Applikationsstelle:

Asthenie, Müdigkeit.

Sehr selten wurden Fälle von Hornhautkalkifizierungen unter der Therapie mit phosphathaltigen Augentropfen bei Patienten mit ausgeprägten Hornhautdefekten berichtet.

Hinweise:

Nach Absetzen kann die Wirkung mehrere Tage anhalten. Werden Timolol-Augentropfen nach längerer Gabe abgesetzt, kann noch für 2–4 Wochen ein drucksenkender Effekt bestehen. Betablocker können bei einseitiger Gabe auch einen drucksenkenden Effekt auf dem unbehandelten Auge haben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es stehen keine Daten für dieses spezifische Präparat zur Verfügung. Zu den häufigsten durch Beta-Blocker-Überdosierung ausgelösten Nebenwirkungen zählen symptomatische Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus und akute kardiovaskuläre Insuffizienz.

Falls eine Überdosierung auftritt, sollten folgende Maßnahmen in Betracht gezogen werden:

1. Falls das Präparat oral eingenommen wurde, sollte Aktivkohle verabreicht werden. Studien haben gezeigt, dass Timololmaleat nicht über Hämodialyse entfernt werden kann.
2. Symptomatische Bradykardie: um eine Vagus-Blockade zu induzieren, sollte Atropinsulfat 0,25 bis 2 mg intravenös verabreicht werden. Falls die Bradykardie weiterhin besteht, sollte Isoprenalinhydrochlorid vorsichtig intravenös verabreicht werden. Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmachtherapie erwogen werden.
3. Hypotonie: Sympathomimetika wie Dopamin, Dobutamin oder Noradrenalin sollten verabreicht werden. Bei therapierefraktären Fällen hat sich der Einsatz von Glukagon als nützlich erwiesen.
4. Bronchospasmus: Gabe von Isoprenalinhydrochlorid. Eine gleichzeitige Therapie mit Aminophyllin kann in Betracht gezogen werden.
5. Akute Herzinsuffizienz: eine konventionelle Therapie mit Digitalis, Diuretika und Sauerstoff sollte sofort eingeleitet werden.

Bei therapierefraktären Fällen wird die Verabreichung von Aminophyllin intravenös empfohlen. Falls erforderlich, kann darauffolgend Glukagon angewandt werden; dies hat sich als nützlich erwiesen. Herz-Block: Isoprenalinhydrochlorid oder ein Herzschrittmacher sollten verwendet werden.

Bei Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame i. v. Gabe von Diazepam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Ophthalmikum, Glaukommittel, Betarezeptorenblocker

ATC-Code: S01ED01

Timolol ist ein nicht-selektiver Betarezeptorenblocker ohne nennenswerte sympathomimetische Eigenwirkung oder lokalanästhetische (membranstabilisierende) Eigenschaften.

Timolol hemmt sowohl die β_1 -Rezeptoren, die vorwiegend am Herzmuskel lokalisiert sind, als auch die β_2 -Rezeptoren. Der stimulierende Effekt der Katecholamine auf das Herz wird durch Timolol reduziert. Als Folge werden die Erregungsleitung im AV-Knoten verlangsamt und die Herzfrequenz und das Schlagvolumen gesenkt. Die Blockierung der Betarezeptoren in den Bronchien und Bronchiolen führt zu einer Erhöhung des Atemwegwiderstandes durch ein Überwiegen des Parasympathikus.

Wirkung am Auge:

Tim[®]-Ophtal[®] -Augentropfen senken sowohl den erhöhten als auch den normalen Augeninnendruck.

Der genaue Wirkungsmechanismus, über den Timolol den Augeninnendruck senkt, ist bisher nicht bekannt. Eine fluorophotometrische Studie sowie tonographische Untersuchungen lassen jedoch vermuten, dass seine Wirkung in erster Linie auf einer Verminderung der Kammerwasserproduktion beruht. In einigen Studien wurde auch eine leichte Verbesserung des Kammerwasserabflusses festgestellt.

Die Wirkung von Timolol setzt im Allgemeinen rasch ein, ungefähr 20 Minuten nach lokaler Verabreichung am Auge. Die maximale Senkung des Augeninnendrucks ist nach ein bis zwei Stunden erreicht. Eine deutliche Verminderung des Augeninnendrucks hält unter Timolol-Augentropfen 0,25 % oder 0,5 % bis zu 24 Stunden an.

Wie bei anderen augendrucksenkenden Mitteln wurde auch bei Timolol nach längerer Therapie ein vermindertes Ansprechen bei einigen Patienten festgestellt. In einer Langzeitstudie, in der 164 Patienten mindestens 3 Jahre lang untersucht wurden, konnten aber, sobald der Augeninnendruck einmal eingestellt war, keine wesentlichen Veränderungen mehr festgestellt werden.

Im Gegensatz zu den Miotika senkt Timolol den Augeninnendruck ohne nennenswerte Beeinflussung von Akkommodation oder Pupillengröße. Besonders für Katarakt-Patienten ist das Fehlen der Miosis von Vor-

teil. Werden Patienten von Miotika umgestellt, kann nach Abklingen der Miotikawirkung eine Refraktionskorrektur nötig sein.

Kinder und Jugendliche

Es sind nur begrenzte Daten in der Anwendung von Timolol (0,25 %, 0,5 % 2 × täglich 1 Tropfen) bei Kindern und Jugendlichen für einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen verfügbar. Eine kleine doppelblinde, randomisierte, veröffentlichte klinische Studie, durchgeführt an 105 Kindern (n = 71 mit Timolol) im Alter von 12 Tagen bis 5 Jahren zeigt zu einem gewissen Grad Hinweis darauf, dass Timolol in der Indikation bei primär kongenitalem Glaukom und primär juvenilem Glaukom als Übergangstherapie wirksam ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Kammerwasserspiegel: Bei Kaninchen wurden maximale Kammerwasserspiegel von 461 ng/100 mg 60 Minuten nach Gabe von 1 Tropfen Timolol 1,0 % gemessen.

Beim Menschen betragen die Kammerwasserspiegel von Timolol in der 1. u. 2. Stunde nach Verabreichung von 2 Tropfen Timolol 0,5 % 150 ng/100 mg. Nach Ablauf von 7 Stunden sank der Spiegel bis auf 10 ng/100 mg.

Okuläre Gewebespiegel: Nach Applikation eines Tropfens einer 0,25 %igen Lösung ¹⁴C-markierten Timolols wurden beim Kaninchenauge in den verschiedenen okulären Geweben maximale Radioaktivitäten 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: Untersuchungen haben gezeigt, dass Timolol nach lokaler Anwendung am Auge systemisch resorbiert wird. In einer Studie wurde bei allen untersuchten gesunden Probanden und Patienten Timolol im Urin nachgewiesen. (Timololhydrogenmaleat und seine Metaboliten werden größtenteils durch die Nieren ausgeschieden).

Blutspiegel: Blutspiegel von Timolol sind beim Menschen nach lokaler Gabe am Auge bei der empfohlenen klinischen Dosierung häufig nicht nachweisbar (kleiner als 2 ng/ml), weder nach Einmalgabe, noch nach einer Behandlungszeit von 2 Wochen. Die maximalen gemessenen Plasmaspiegel waren 9,6 ng/ml bei einer Dosierung von 2 × 2 Tropfen/Tag. Die maximalen Plasmaspiegel wurden nach 30–90 Minuten erreicht. Es zeigte sich in einigen Fällen, dass die Anwendung von Timolol-Augentropfen bei Neugeborenen und Kleinkindern in der empfohlenen Dosierung zu wesentlich höheren Timolol-Plasmaspiegeln führte als bei Erwachsenen. Der Plasmaspiegel bei einem 3 Wochen alten Neugeborenen betrug unter Gabe von 2 mal täglich 1 Tropfen 0,25 %igen Timolol-Augentropfen 34 ng/ml.

Kinder und Jugendliche

Wie aus Daten bei Erwachsenen ersichtlich, passieren 80 % jedes Augentropfens den Nasolakrimalgang, wo es rasch in den systemischen Kreislauf über die Nasenschleimhaut, Bindehaut, den Nasolakrimalgang, Oropharynx und Magen-Darm-Trakt,

oder über die Haut durch überlaufende Tränen absorbiert wird. Aufgrund der Tatsache, dass das Blutvolumen bei Kindern kleiner als bei Erwachsenen ist, müssen höhere Konzentrationen im Blutkreislauf bedacht werden. Des Weiteren haben Neugeborene unreife Metabolisierungswege, welche in einer Erhöhung der Eliminationshalbwertszeit und Steigerung der Nebenwirkungen resultieren können.

Begrenzte Daten zeigen auf, dass Plasma-Timolol-Konzentrationen bei Kindern nach 0,25%igen Augentropfen deutlich die Erwachsenenkonzentrationen nach 0,5 %igen Augentropfen, besonders bei Kleinkindern, übersteigen. Es wird angenommen, dass dies das Risiko möglicher Nebenwirkungen wie Bronchospasmus und Bradykardie erhöht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

a) Akute Toxizität

Siehe Punkt 4.9 Überdosierung.

b) Chronische Toxizität

In Studien an Kaninchen und Hunden über 1 bzw. 2 Jahre mit lokal verabreichtem Timololhydrogenmaleat traten keine Nebenwirkungen am Auge auf. Auch nach langfristiger Anwendung per os in hohen Dosen an Hund und Ratte ließen sich außer Bradykardie und Organgewichtserhöhungen von Herz, Niere und Leber keine besonderen Befunde erheben.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Eine ausführliche Mutagenitätsprüfung liegt nicht vor; bisherige Tests verliefen negativ.

Während einer Zweijahresstudie mit oral verabreichtem Timololhydrogenmaleat an Ratten kam es zu einem statistisch signifikanten Anstieg ($p \leq 0,05$) der Häufigkeit von Phäochromozytomen der Nebenniere bei männlichen Ratten, die eine 300fach höhere Dosis erhalten hatten als die empfohlene orale Maximaldosis beim Menschen (1 mg/kg/Tag). Bei Ratten, die eine 25 bis 100fache Dosis der empfohlenen oralen Maximaldosis beim Menschen erhalten hatten, traten derartige Veränderungen nicht auf. In einer an Mäusen über die gesamte Lebensdauer fortgeführten Studie mit oralem Timolol zeigte sich ein statistisch signifikanter ($p \leq 0,05$) Anstieg des Auftretens von benignen und malignen Lungentumoren, sowie von gutartigen Uteruspolypen bei weiblichen Mäusen, die mit einer Dosis von 500 mg/kg/Tag behandelt wurden. Ein solcher Anstieg zeigte sich jedoch nicht bei einer Dosis von 5 oder 50 mg/kg/Tag.

Gehäuft traten ebenfalls Adenokarzinome der Mamma unter einer Dosis von 500 mg/kg/Tag auf. Man brachte dies in Zusammenhang mit den Serumprolaktinspiegeln, welche bei weiblichen Mäusen unter 500 mg/kg/Tag Timolol, aber nicht unter 5 oder 50 mg/kg/Tag Timolol festgestellt wurden. Ein Anstieg von Adenokarzinomen

der Mamma bei Nagern wurde mit der Anwendung verschiedener Präparate, die den Serumprolaktinspiegel erhöhen, in Verbindung gebracht. Bei erwachsenen Frauen werden unter oralen Timololhydrogenmaleat-Dosen von bis zu 60 mg, der empfohlenen oralen Maximaldosis beim Menschen, keine klinisch relevanten Änderungen des Serumprolaktins festgestellt.

Bei weiblichen Mäusen ergab sich unter einer Dosis von 500 mg/kg/Tag ein statistisch signifikanter Anstieg ($p < 0,05$) der allgemeinen Neoplasmahäufigkeit.

d) Reproduktionstoxizität

Reproduktions- und Fertilitätsstudien bei Ratten ergaben keine nachteilige Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität bei Dosen bis zum 150fachen der empfohlenen oralen Maximaldosis beim Menschen. Teratologische Untersuchungen mit Timolol bei Mäusen und Kaninchen mit Dosen bis zu 50 mg/kg/Tag (das 50fache der empfohlenen oralen Maximaldosis beim Menschen) zeigten keine Anzeichen für fetale Missbildungen. Obwohl mit dieser Dosis Verzögerungen der Ossifikation bei Ratten auftraten, zeigten sich keine weiteren Auswirkungen auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen. Dosen von 1000 mg/kg/Tag (das 1000fache der empfohlenen oralen Maximaldosis beim Menschen) erwiesen sich bei Mäusen als toxisch für die Muttertiere, was zu einer vermehrten Resorption von Föten führte. Dies wurde auch bei Kaninchen unter Dosen bis zur 100fachen oralen Maximaldosis beim Menschen festgestellt, doch ergab sich hier keine eindeutige Toxizität für die Muttertiere.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid (Konservierungsmittel); Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph.Eur.); Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat; Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Benzalkoniumchlorid kann zur Verfärbung weicher Kontaktlinsen führen. Benzalkoniumchlorid akkumuliert in weiche Kontaktlinsen. Der Stoff wird dann protrahiert freigesetzt und kann die Kornea schädigen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 6 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 ml Augentropfen, Packung mit 3 × 5 ml Augentropfen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Im Mitvertrieb

Dr. Robert Winzer Pharma GmbH
Brunsbütteler Damm 165-173
13581 Berlin
E-Mail: drwinzer@bausch.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

28699.00.00
28699.01.00
28699.02.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung
21.09.1992

10. STAND DER INFORMATION

10.2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt