

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tim®-Ophtal® 0,1 % sine
1,37 mg/ml Augentropfen

Tim®-Ophtal® 0,25 % sine
3,42 mg/ml Augentropfen

Tim®-Ophtal® 0,5 % sine
6,83 mg/ml Augentropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Tim®-Ophtal® 0,1 % sine
Dieses Arzneimittel enthält 0,456 mg Phosphate pro Tropfen entsprechend 12,70 mg/ml.

Tim®-Ophtal® 0,25 % sine
Dieses Arzneimittel enthält 0,508 mg Phosphate pro Tropfen entsprechend 12,71 mg/ml.

Tim®-Ophtal® 0,5 % sine
Dieses Arzneimittel enthält 0,469 mg Phosphate pro Tropfen entsprechend 11,78 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Erhöhter Augeninnendruck (okuläre Hypertension), sofern mehrere Risikofaktoren, wie z. B. hohes Alter, hoher intraokularer Druck, große Cup-Disc-Ratio oder eine dünne zentrale Hornhaut bestehen.
- Grüner Star (chronisches Offenwinkelglaukom).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Je nach Höhe des intraokularen Drucks beginnt die Therapie mit 2-mal täglich 1 Tropfen 0,1 % Timolol-Augentropfen. Bei Bedarf kann die Dosis auf 2-mal täglich 1 Tropfen 0,25 % oder 0,5 % Timolol-Augentropfen gesteigert werden.

Tim®-Ophtal® 0,1 %/0,25 %/0,5 % sine, Augentropfen werden in den Bindehautsack eingetroffen und sind für die Dauertherapie vorgesehen.

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

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 Tim®-Ophtal® 0,1 %/0,25 %/0,5 % sine wichtig.

Bei oraler Gabe von β -Rezeptorenblockern ist mit einer Drucksenkung am Auge zu rechnen, daher ist zu überprüfen, ob eine lokale Anwendung von Tim®-Ophtal® 0,1 %, 0,25 % oder 0,5 % sine dann noch notwendig ist. Besteht schon eine systemische Gabe von β -Rezeptorenblockern, so ist der zusätzliche Effekt topisch verabreichter Mittel allerdings geringer.

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

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,
- 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 × täglich empfohlen (siehe auch Art der Anwendung). Um mögliche Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte nur 1 Tropfen pro Dosierungszeitpunkt verabreicht werden. Falls der Augeninnendruck 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.

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

Patienten, insbesondere Neugeborene, sollten 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.

Die systemische Resorption kann durch die Anwendung von nasolakrimaler Okklusion und dem möglichst langen Schließen der Augenlider (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.

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bei bronchialer Hyperreagibilität, reaktiven Atemwegserkrankungen (inklusive bestehendes oder anamnestisch bekanntem Bronchialasthma), schweren chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen, Sinusbradykardie, AV-Block 2. und 3. Grades ohne Schrittmacherkontrolle, dekompensierter Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, schwerer allergischer Rhinitis und dystrophischen Störungen der Hornhaut.

Bei Patienten mit eingeschränkter Herzaktivität 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 Tim®-Ophtal® 0,1 %, 0,25 % oder 0,5 % sine 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.

Für 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 Bestands Teils 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.

Herzerkrankungen

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

Aufgrund ihres negativen Effekts auf die Überleitungszeit dürfen Betablocker nur mit

Vorsicht an Patienten mit AV-Block 1. Grades verabreicht werden.

Gefäßerkrankungen

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

Atemwegserkrankungen

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

Tim®-Ophtal® 0,1 %, 0,25 %, 0,5 % sine 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

Betablocker sind mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die spontane Hypoglykämie entwickeln oder bei Patienten mit labilem Diabetes, da Betablocker die Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können.

Betablocker können auch die Anzeichen einer Hyperthyreose maskieren.

Erkrankungen der Hornhaut

Ophthalmische Betablocker können Trockenheit der Augen verursachen. Patienten mit Erkrankungen der Hornhaut sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Andere Betablocker

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 Betablockern erhalten. Die Reaktionen dieser Patienten sollten 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 Exposition gegenüber diesen Allergenen reagieren. Diese Patienten können unter Umständen nicht auf die Adrenalinlösung ansprechen, die üblicherweise zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen angewendet wird.

Aderhautabhebung

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

Anästhesie im Rahmen von Operationen

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

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 geachtet 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.

Kontaktlinsen sollen vor dem Eintropfen herausgenommen und erst nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Andere Augentropfen

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

Andere Arzneimittel

Es gibt ein Potenzial für additive Effekte, das zu Hypotonie und/oder deutlicher Bradykardie führen kann, wenn ophthalmische Betablocker 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 % sine) 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 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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 Betablockern. Außerdem wurden Anzeichen und Symptome einer Beta-Blockade (z.B. Bradykardie, Hypotonie, Atembeschwerden und Hypoglykämie) bei Neugeborenen beobachtet, wenn Betablocker bis zur Entbindung angewendet wurden. Wenn Tim®-Ophtal® 0,1 %/0,25 %/0,5 % sine bis zur Entbindung angewendet wird, sollte das Neugeborene während der ersten Lebensstage engmaschig überwacht werden.

Stillzeit

Betablocker 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 Betablockern beobachtet werden. Die Inzidenz von systemi-

schen Nebenwirkungen nach topischer Anwendung ist niedriger als nach systemischer Anwendung. Die gelisteten Nebenwirkungen schließen auch jene ein, die innerhalb der Klasse der ophthalmischen Betablocker gesehen werden.

Weitere Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von ophthalmischen Betablockern beobachtet und können möglicherweise auch bei Tim®-Ophtal® 0,1 %/0,25 %/0,5 % sine auftreten:

Siehe Tabelle

Hinweise:

Systemische Nebenwirkungen können durch die Kompression der abführenden Tränenwege bei der Anwendung vermindert werden. Nach Absetzung kann die Wirkung mehrere Tage anhalten. Wird Tim®-Ophtal® 0,1 %, 0,25 % oder 0,5 % sine nach längerer Gabe abgesetzt, besteht noch für 2–4 Wochen ein drucksenkender Effekt. Betablocker können bei einseitiger Gabe auch einen drucksenkenden Effekt auf dem unbehandelten Auge haben. Bei Patienten mit nächtlicher Druckerhöhung ist Tim®-Ophtal® 0,1 %, 0,25 % oder 0,5 % sine nicht geeignet.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es stehen keine Daten für dieses spezifische Präparat zur Verfügung. Zu den häufigsten durch Betablocker-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.

System- organklasse	Häufigkeit	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>		Systemischer Lupus erythematoses, systemische allergische Reaktionen inklusive Angioödem, Urtikaria, lokale und generalisierte Ausschläge, Pruritus, anaphylaktische Reaktion.
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>		Hypoglykämie.
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>		Schlaflosigkeit, Depressionen, Alpträume, Gedächtnisverlust, Halluzination
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>		Synkope, Schlaganfall, cerebrale Ischämie, Verstärkung der Anzeichen und Symptome von Myasthenia Gravis, Benommenheit, Parästhesien, Kopfschmerzen.
<u>Augenerkrankungen</u>		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.
<u>Herzerkrankungen</u>		Bradykardie, Arrhythmie, Hypotonie, Synkopen, AV-Block, zerebrovaskulärer Insult, zerebrale Ischämie, Herzinsuffizienz, Palpitationen, Ödeme, Schmerzen im Brustbereich, Herzstillstand, dekompensierte Herzinsuffizienz.
<u>Gefäßerkrankungen</u>		Hypotonie, Raynauds Phänomen, kalte Hände und Füße.
<u>Erkrankungen des Brustraums und Mediastinums</u>		Bronchospasmen (besonders bei Patienten mit vorbestehenden bronchospastischen Erkrankungen), respiratorische Insuffizienz, Dyspnoe, Husten.
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>		Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z. B. lokalisierte und generalisierte Exantheme und Urtikaria, Alopezie, psoriasiforme Ausschläge oder Verschlimmerung von Psoriasis, Hautausschläge.
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</u>		Geschmacksstörungen, Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhö, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Erbrechen.
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</u>		Myalgie.
<u>Erkrankungen der Fortpflanzungsorgane und der Brustdrüse</u>		Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido.
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Applikationsstelle</u>		Asthenie, Müdigkeit, Schwindel, Schwächegefühl, depressive Verstimmung.

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: Ophthalmika – Glaukommittel und Miotika – Beta-Adrenozeptorantagonisten – Timolol, 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 am AV-Knoten verlangsamt und die Herzfrequenz und das Schlagvolumen gesenkt. Die Blockierung der Betarezeptoren in den Bronchien und Bronchiolen führt zu einer Erhöhung des Atemwegswiderstandes durch ein Überwiegen des Parasympathikus.

Wirkung am Auge

Tim®-Ophtal® sine 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 Vorteil. 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 betrugen die Kammerwasserspiegel von Timolol in der 1. und 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 entspre-

chend 1–10 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 (Timololmaleat 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 (< 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-mal 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-Darmtrakt, 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 Exposition mit Timolol beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Dosis lag. Die Relevanz für den Menschen wird als gering angesehen.

In Untersuchungen an Kaninchen und Hunden über 1 bzw. 2 Jahre mit lokal verabreichtem Timololmaleat traten keine unerwünschten Effekte am Auge auf.

Eine ausführliche Mutagenitätsprüfung liegt nicht vor. Bisherige Tests verliefen negativ. In Langzeitstudien zur Kanzerogenität an Ratte und Maus kam es, allerdings erst in sehr hohen Dosen, zu einem statistisch signifikanten Anstieg von Tumoren und Karzi-

nomen (Phäochromozytome (Ratte), Uteruspolyphen, Lungentumore, Adenokarzinome der Mamma in Verbindung mit erhöhtem Serumprolaktinspiegel, Neoplasien allgemein (Maus)).

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität brachten keinen Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Fertilität weiblicher oder männlicher Ratten durch Timolol. In Embryotoxizitätsstudien zeigte Timolol keine teratogenen Wirkungen bei Maus, Ratte und Kaninchen. Beim Kaninchen wurde jedoch eine vermehrte Resorption der Feten beobachtet, die auch bei der Maus, allerdings nur im maternal toxischen Dosisbereich, auftrat. Bei der Ratte kam es zu Verzögerungen der Ossifikation, die sich nicht auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen auswirkte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

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

6.2 Inkompatibilitäten

Es wurden keine Studien durchgeführt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die Einzeldosisbehältnisse sind jeweils nur für eine Anwendung bestimmt und nach dem Gebrauch wegzuerwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tim®-Ophtal® 0,1 %, 0,25 %, 0,5 % sine Augentropfen ist in Packungen mit 30, 60, 120 Einzeldosisbehältnissen (aus transparentem, farblosem LDPE) mit je 0,5 ml Augentropfen und als Musterpackung mit 10 Einzeldosisbehältnissen mit je 0,5 ml Augentropfen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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: winzer@bausch.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

3003348.01.00
3003348.02.00
3003348.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
01.12.2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01.12.2004

10. STAND DER INFORMATION

04.2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

DR. WINZER

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt