

FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TIMOFTAL 0,25% - Augentropfen

TIMOFTAL 0,5% - Augentropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml TIMOFTAL 0,25% - Augentropfen (= ca. 30 Tropfen) enthält 3,42 mg Timolol-Maleat entsprechend 2,5 mg Timolol. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,1 mg/ml Benzalkoniumchlorid

1 ml TIMOFTAL 0,5% - Augentropfen (= ca. 30 Tropfen) enthält 6,84 mg Timolol-Maleat entsprechend 5 mg Timolol. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,05 mg/ml Benzalkoniumchlorid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen. Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Diese Augentropfen werden angewendet bei:

- Erhöhtem Augeninnendruck (intraokuläre Hypertension)
- Chronischem Weitwinkelglaukom
- Bestimmten Fällen von Sekundär-Glaukom (einschließlich Aphakieglaukom)

Timoftal – Augentropfen werden angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab 0 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Erwachsene:

Die Therapie beginnt im Allgemeinen mit 2 mal täglich 1 Tropfen TIMOFTAL 0,25 % - Augentropfen in den Bindehautsack des erkrankten Auges. Bei stabiler Einstellung des Augeninnendruckes kann die Dosierung in vielen Fällen auf 1 mal täglich 1 Tropfen reduziert werden.

Bei unzureichender Wirkung kann auf 2x täglich 1 Tropfen TIMOFTAL 0,5%-Augentropfen umgestellt werden. Bei stabiler Einstellung des Augeninnendruckes kann die Dosierung in vielen Fällen auf 1mal täglich 1 Tropfen reduziert werden.

Bei Umstellung von einer Glaukomtherapie mit einem anderen Betarezeptorenblocker kann dieser am folgenden Behandlungstag durch TIMOFTAL - Augentropfen ersetzt werden.

Bei Umstellung von einer Glaukomtherapie mit einem anderen Wirkstoff kann dieser am ersten Tag gleichzeitig mit diesem Präparat gegeben und anschließend abgesetzt werden.

Bei Umstellung von einer Glaukomtherapie mit mehreren Wirkstoffen sollte individuell vorgegangen werden. Ist einer dieser Wirkstoffe ein anderer Betarezeptorenblocker, kann dieser in der Kombination mit den anderen Wirkstoffen durch TIMOFTAL - Augentropfen ersetzt werden. Die übrigen Wirkstoffe sollten je nach dem Ansprechen des Patienten reduziert oder abgesetzt

werden, wobei die Anpassungen jeweils nur einen Wirkstoff betreffen und im Abstand von 1 Woche erfolgen sollten. Mit der Anpassung der Kombinationsbehandlung sollte am 2. Tag nach Einsatz von TIMOFTAL - Augentropfen begonnen werden.

Falls erforderlich, kann TIMOFTAL - Augentropfen mit lokalen Cholinergika (Miotika, z.B. Pilocarpin) und Betamimetika (Adrenalin) oder systemischen Carboanhydrase-Hemmstoffen kombiniert werden.

Die systemische Resorption wird reduziert, wenn eine nasolakrimale Okklusion durchgeführt wird oder die Augenlider für zwei Minuten geschlossen werden. 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.

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 x 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 eine 0,1%ige Lösung bereits ausreichend sein.

TIMOFTAL – Augentropfen sind für eine 0,1%-Dosierung nicht geeignet.

Art der Anwendung:

Zur Anwendung am Auge.

Timoftal - Augentropfen werden in den Bindehautsack eingeträufelt.

Der Patient ist darauf hinzuweisen,

- sich vor der Anwendung die Hände sorgfältig zu waschen
- einen Kontakt zwischen der Tropfenspitze und dem Auge oder dem Augenlid ist zu vermeiden

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:

Der Arzt entscheidet über die Dauer der Anwendung. Als Übergangstherapie bei Kindern und Jugendlichen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen er in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegenüber Betarezeptorenblockern
- Reaktive Atemwegserkrankungen, inklusive bestehendes oder anamnestisch bekanntes Bronchialasthma, schwere COPD
- Offensichtliche Herzinsuffizienz
- Kardiogener Schock
- Sick Sinus, AV-Block 2. und 3. Grades (außer bei Patienten mit Herzschrittmacher)
- ausgeprägte Sinusbradykardie (<45-50 Schläge/min)
- Prinzmetal-Angina
- Schwere periphere Durchblutungsstörungen
- Schwere allergische Rhinitis
- Dystrophische Störungen der Hornhaut.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 ophthalmischer Anwendung geringer als bei systemischer Anwendung. Um die systemische Resorption zu reduzieren, siehe Abschnitt 4.2.

Wie bei jeder Glaukomtherapie, ist neben der regelmäßigen Überwachung des intraokularen Druckes auch die Untersuchung der Hornhaut (Spaltlampe) angezeigt (alle 4-6 Wochen).

Da sich die Wirkung von Timoftal - Augentropfen verändern kann, wird empfohlen, den intraokularen Druck 3-4 Wochen nach Behandlungsbeginn zu prüfen. Der intraokulare Druck sollte nachher regelmäßig kontrolliert werden.

Vor Beginn der Behandlung sollte eine Gonioskopie erfolgen. Patienten mit einem potentiell engen Kammerwinkel dürfen nur in Kombination mit einem Miotikum behandelt werden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Hypotonie sowie bei metabolischer Azidose.

Herzerkrankungen

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. Koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz) und Hypotonie soll die Therapie mit Beta-Blockern 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 Beta-Blocker nur mit Vorsicht an Patienten mit AV-Block ersten Grades verabreicht werden.

Gefäßerkrankungen

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.

Timofthal-Augentropfen ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit leichter/mittlerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und nur dann, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. Die Wirkung von beta2-Mimetika kann vermindert werden.

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 Hyperthyreoidose maskieren.

Erkrankungen der Hornhaut

Ophthalmische Beta-Blocker können Trockenheit der Augen verursachen. Patienten mit Erkrankungen der Hornhaut sollen mit Vorsicht behandelt werden bzw. ist eine Anwendung bei dystrophischen Störungen der Hornhaut kontraindiziert.

Andere 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

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

Aderhautabhebung

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

Anästhesie im Rahmen von Operation

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

Betablocker sollten nicht gemeinsam MAO-Hemmern, auch innerhalb der letzten 14 Tagen gegeben werden.

Patienten, die Reserpin-haltige Arzneimittel einnehmen, sollten überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

TIMOFTAL - Augentropfen enthalten Benzalkoniumchlorid. Benzalkoniumchlorid kann Reizungen am Auge hervorrufen. Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen ist zu vermeiden. Es ist bekannt, dass Benzalkoniumchlorid zu Verfärbung weicher Kontaktlinsen führt. Kontaktlinsen müssen vor der Anwendung entfernt und dürfen frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder eingesetzt werden.

Dopinghinweis: Die Anwendung von TIMOFTAL - Augentropfen kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Studien zu Wechselwirkungen mit Timolol-Maleat durchgeführt.

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.

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

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Antidiabetika kann es zu einer verstärkten und prolongierten Hypoglykämie kommen und die Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie maskieren (siehe auch Abschnitt 4.4).

Die kardiodepressive Wirkung von Narkotika kann verstärkt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Clonidin erhöht das Risiko einer „Rebound-Hypertonie“.

Bei Patienten, die Catecholamin-abbauende Mittel wie Reserpin erhalten, empfiehlt sich aufgrund der möglichen kumulierenden Wirkungen, die zu Hypotension und/oder ausgeprägter Bradykardie mit Schwindel, Synkopen oder orthostatischer Dysregulation führen können, eine verstärkte Beobachtung, wenn Timoftal - Augentropfen angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine aussagekräftigen Daten für die Anwendung von Timolol-Maleat bei schwangeren Frauen. Timolol-Maleat soll 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 Timoftal Augentropfen bis zur Entbindung angewendet wird, soll das Neugeborene während der ersten Lebensstage engmaschig überwacht werden.

Stillzeit

Timolol kann auch bei okularer Applikation in die Muttermilch übertreten. Bei therapeutischen Dosen von Timolol-Maleat ist es jedoch unwahrscheinlich, dass ausreichende Mengen in der Muttermilch zu finden sind, um klinische Symptome einer Beta-Blockade beim Säugling

auszulösen. Dennoch kann ein Abstillen und Absetzen des Arzneimittels in Betracht gezogen werden, wobei berücksichtigt werden muss, wie wichtig das Arzneimittel für die Mutter ist. Um die systemische Resorption zu verringern siehe Abschnitt 4.2.

Fertilität

Tierstudien zeigten keinen Effekt auf die Fertilität von Ratten beim bis zu 150 fachen der maximalen oralen Dosis von Timolol.

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

Es wurden keine Studien mit diesem Produkt bezüglich Verkehrssicherheit durchgeführt. Beim Lenken eines Fahrzeuges oder Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass es gelegentlich zu Sehbeeinträchtigung wie refraktäre Veränderungen, Diplopie, Ptosis, Episoden von Schwindelgefühl und Schwäche, sowie häufig zu milden und transienten verschwommenem Sehen kommen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Wie andere topisch angewendete ophthalmische Arzneimittel, wird Timolol-Maleat 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 innerhalb der Klasse der ophthalmischen Beta-Blocker gesehen werden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden, wenn bekannt, folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1000, < 1/100$
Selten	$\geq 1/10000, < 1/1000$
Sehr selten	$< 1/10,000$
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Augenerkrankungen

Häufig: Anzeichen und Symptome okulärer Irritation, einschließlich leichtes Gefühl von Brennen zu Beginn der Behandlung, Sehstörungen.

Gelegentlich: Konjunktivitis, Keratitis, und verringerte Korneasensibilität bis vereinzelt Korneaanästhesie.

Selten: Trockene Augen, Blepharitis, Ptosis, Lidödem, eine Reduktion der Tränenproduktion als auch vermehrter Tränenfluss

Sehr selten: Sehr selten wurden Fälle von Hornhautkalzifizierungen in Verbindung mit der Verwendung von phosphathaltigen Augentropfen bei einigen Patienten mit deutlich geschädigten Hornhäuten berichtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Müdigkeit und Schwäche, Kopfschmerzen.

Selten: Engegefühl in der Brust

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Bradykardie, Synkope.

Selten: Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4), AV Block, zerebrovaskuläre Zwischenfälle, kalte Extremitäten, zerebrale Ischämie, Palpationen, Herzstillstand

Gefäßkrankungen

Selten: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege

Gelegentlich: Dyspnoe;

Selten: Bronchospasmus (vorwiegend bei Patienten mit Asthma bronchiale bzw. anderen Krankheiten), Nasenverstopfung

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Vertigo, Desorientierung, Benommenheit, Verschlechterung einer Myasthenia gravis

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression, Halluzinationen, Angstzustände, Alpträume, Verwirrung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Nausea

Selten: Xerostomie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Überempfindlichkeiten wie z.B. Hautausschläge oder Urticaria, Haarausfall

Substanzklassen-spezifische Nebenwirkungen:

Weitere Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von ophthalmischen Beta-Blockern beobachtet und können möglicherweise auch bei TIMOFTAL - Augentropfen auftreten:

Erkrankungen des Immunsystems

Systemische allergische Reaktionen inklusive Angioödem, Urtikaria, lokale und generalisierte Ausschläge, Pruritus, anaphylaktische Reaktion.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Hypoglykämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Schlaflosigkeit, Depressionen, Alpträume, Gedächtnisverlust.

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, Keratitis, verschwommenes Sehen und choroidale Ablösung nach Filtrations-Operation (siehe 4.4). Verminderte Sensitivität der Kornea, trockene Augen, Hornhauterosion, Ptosis, Diplopie.

Herzerkrankungen

Bradykardie, Brustschmerzen, Palpationen, Ödeme, Arrhythmie, dekompenzierte Herzinsuffizienz, AV-Block, Herzstillstand, Herzinsuffizienz

Gefäßkrankungen

Hypotonie, Raynaud's Phänomen, kalte Hände und Füße

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Alopezie, psoriasiforme Ausschläge oder Verschlimmerung von Psoriasis, Hautausschläge

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Myalgie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Asthenie/Müdigkeit.

Kinder und Jugendliche

Siehe oben. Es existieren keine spezifischen Studien zur Untersuchung von Nebenwirkungen von Timolol bei Kindern.

Potentielle Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit der klinischen Erfahrung mit systemisch verabreichten Timolol-Maleat berichtet wurden, können als potentielle Nebenwirkungen für Timolol-Augentropfen angesehen werden. Weitere Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von ophthalmischen Betablockern beobachtet und können möglicherweise auch bei Timoftal auftreten.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es stehen keine spezifischen Daten zur Verfügung. Die nach Überdosierung eines Betarezeptorblockers am häufigsten zu erwartenden objektiven und subjektiven Symptome sind: symptomatische Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus und Herzversagen. Im Fall einer Überdosierung sind die folgenden Maßnahmen in Betracht zu ziehen:

1. Verabreichung von Aktivkohle, wenn das Präparat eingenommen wurde. Studien haben gezeigt, dass Timolol nicht durch Hämodialyse entfernt werden kann.
2. Symptomatische Bradykardie: Atropinsulfat, intravenös, sollte zur Einleitung einer Vagusblockade angewendet werden. Bei anhaltender Bradykardie empfiehlt sich die vorsichtige intravenöse Gabe von Isoprenalinhydrochlorid. In refraktären Fällen ist der Einsatz eines Herzschrittmachers zu erwägen.
3. Hypotonie: Es sollte ein sympathomimetisches Medikament wie Dopamin, Dobutamin oder Noradrenalin verabreicht werden. In refraktären Fällen hat sich die Anwendung von Glukagon als nützlich erwiesen.
4. Bronchospasmus: Es sollte Isoprenalinhydrochlorid verabreicht werden. Die zusätzliche Therapie mit Aminophyllin kann in Betracht gezogen werden.
5. Akutes Herzversagen: Die herkömmliche Therapie mit Digitalis, Diuretika und Sauerstoff ist sofort einzuleiten. In refraktären Fällen wird die intravenöse Gabe von Aminophyllin empfohlen. Wenn notwendig, kann anschließend Glukagon verabreicht werden, das sich als nützlich erwiesen hat.
6. Herzblock: Anwendung von Isoprenalinhydrochlorid oder eines Schrittmachers.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel und Miotika, Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten

ATC-Code: S01ED01

Wirkmechanismus

Timolol hemmt kompetitiv und nicht selektiv sympathische Betarezeptoren. Es besitzt weder eine intrinsische sympathomimetische noch eine membranstabilisierende Aktivität.

Der genaue Wirkungsmechanismus von Timolol bei der Senkung des Augeninnendrucks ist noch nicht exakt geklärt, dürfte aber im Wesentlichen auf einer Verringerung der Kammerwasserproduktion beruhen. Es werden sowohl ein normaler wie ein erhöhter Augeninnendruck gesenkt.

Betarezeptorenblocker haben bei lokaler Anwendung am Auge keine relevanten Effekte auf Pupillengröße und Akkommodation.

Infolge systemischer Resorption kann es aufgrund der betarezeptorenblockierenden Wirkung insbesondere zu kardialen (Bradykardie, Hypotension) und respiratorischen Nebenwirkungen (Anstieg des Atemwegwiderstandes, Auslösung oder Verstärkung von Asthmaanfällen bei prädisponierten Patienten) kommen.

Die augendrucksenkende Wirkung tritt bei lokaler Anwendung innerhalb von 30 Minuten nach einer Einzeldosis ein, erreicht nach ein bis zwei Stunden ihr Maximum und hält bis zu 24 Stunden an.

Kinder und Jugendliche

Es sind nur sehr begrenzte Daten in der Anwendung von Timolol (0,25%, 0,5% 2 x 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, dass Timolol in der Indikation bei primär kongenitalem Glaukom und primär juvenilem Glaukom als Übergangstherapie wirksam ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Timolol wird nach lokaler Applikation am Auge durch die Cornea in das Kammerwasser aber auch über die Konjunktivalvenen bzw. die Nasenschleimhaut (nach Abfluß über den Ductus naso-lacimalis) resorbiert.

Verteilung

Timolol gelangt über genannten Weg in die systemische Zirkulation. Die Höhe der dabei erzielten Plasmaspiegel kann für systemische Effekte ausreichen.

Biotransformation

Timolol wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt etwa 4 Stunden

Elimination

Timolol wird überwiegend über den Urin ausgeschieden. Ein Teil wird unmetabolisiert ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

In humanen Studien hat sich gezeigt, dass eine 0.5% ige Lösung Timolol effizienter den Augendruck senkt, als eine 0.25%ige Lösung, eine 1% ige Lösung jedoch nicht effizienter ist als eine 0.5% ige Lösung.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Nach Resorption von Timolol ins Auge führt Timolol-Maleat zu einer Verringerung der Kammerwasserproduktion und damit zu einer Druckreduktion. Der genaue Zusammenhang von Betarezeptorenblock und der Senkung des Augeninnendrucks ist jedoch noch nicht exakt geklärt.

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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt

Von den bestehenden Daten ausgehend kann von keinem Risiko für die Umwelt ausgegangen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

TIMOFTAL 0,25% - Augentropfen:

Benzalkoniumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat.(2H₂O),
Natriummonohydrogenphosphat.(12H₂O), Povidon, Natriumchlorid, Kaliumchlorid,
Magnesiumchlorid.(6 H₂O) , Calciumchlorid.(2H₂O), Wasser für Injektionszwecke

TIMOFTAL 0,5% - Augentropfen:

Benzalkoniumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat.(2H₂O), Dinatriumphosphat.(12H₂O), Wasser
für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Erstgebrauch nicht länger als 4 Wochen verwendbar

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 PE-Fläschchen mit Tropfer und Verschlusskappe mit 5 oder 10 ml Lösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass Präparate die am Auge angewendet werden durch unsachgemäße Behandlung mit Bakterien verunreinigt werden können. Dadurch sind Infektionen am Auge und schwerwiegende Nebenwirkungen möglich, die bis zu einem Verlust des Augenlichtes führen können. 4 Wochen nach Anbruch sollte die noch verbliebene Restmenge verworfen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Agepha Pharma s.r.o.

SK-90301 Senec

Tel: +421 692054 363

Fax: +421 245528069

Email: office@agepha.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

TIMOFTAL 0,25% - Augentropfen: Z.Nr.: 1-22530

TIMOFTAL 0,5% - Augentropfen: Z. Nr.: 1-22531

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 5.Mai 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. April 2005

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.