

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Timolol Micro Labs 2,5 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 2,5 mg Timolol als 3,4 mg Timololmaleat

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Benzalkoniumchlorid 0,10 mg/ml Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Klare, farblose bis hellgelbe leicht viskose Lösung, mit einem pH-Wert zwischen 6,6 und 7,4 und einer Osmolarität von 280-325 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Timolol Augentropfen, Lösung ist ein Beta-Adrenorezeptorblocker, der topisch zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei verschiedenen Erkrankungen eingesetzt wird, darunter:

- bei Erwachsenen mit okulärer Hypertension;
- bei Patienten mit chronischem Offenwinkelglaukom einschließlich aphaken Patienten;
- bei einigen Erwachsenen mit sekundärem Glaukom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene:

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt ein Tropfen 2,5 mg/ml Lösung zweimal täglich in das betroffene Auge.

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.

Wenn die klinische Reaktion nicht ausreichend ist, kann die Dosis auf zweimal täglich ein Tropfen 5 mg/ml Lösung in das betroffene Auge erhöht werden. Bei Bedarf kann Timolol 2,5 mg/ml Augentropfen, Lösung mit anderen Arzneimitteln zur Senkung des Augeninnendrucks angewendet werden. Die Anwendung von zwei topischen betaadrenergen Rezeptorblockern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Der Augeninnendruck sollte vier Wochen nach Beginn der Behandlung neu gemessen werden, da sich die Wirkung von Timolol 2,5 mg/ml Augentropfen, Lösung erst einige Wochen nach Beginn, stabilisiert. Unter der Voraussetzung, dass der Augeninnendruck auf einem gewünschten, konstanten Niveau eingestellt ist, kann die Dosierung auf einmal täglich 1 Tropfen reduziert werden.

Wechsel des Arzneimittels

Wenn ein anderer topischer Betablocker angewendet wird, beenden Sie zuerst diese Therapie nach einem vollständigen Anwendungstag und beginnen Sie die Behandlung mit einem Tropfen 2,5 mg/ml Timolol Augentropfen, Lösung in jedes betroffene Auge zweimal täglich am nächsten Tag. Die Dosis kann auf ein Tropfen 5 mg/ml Lösung zweimal täglich in jedes betroffene Auge erhöht werden, wenn die Wirkung nicht ausreichend ist.

Bei Umstellung von einem Glaukomarzneimittel auf einem anderen Betarezeptorenblocker kann dieser erst am folgenden Behandlungstag durch Timolol 2,5 mg/ml Augentropfen, Lösung zweimal täglich einen Tropfen in jedes betroffene Auge, ersetzt werden. Setzen Sie am nächsten Tag den vorherigen Wirkstoff vollständig ab und fahren Sie mit der Anwendung von Timolol 2,5 mg/ml Augentropfen, Lösung fort. Wenn eine höhere Dosierung von Timolol 2,5 mg/ml Augentropfen, Lösung erforderlich ist, ersetzen Sie dies durch die Anwendung von einem Tropfen 5 mg/ml Lösung.

Anwendung bei Älteren:

Über die Anwendung von Timololmaleat bei Älteren gibt es bereits umfangreiche Erfahrungen. Die oben angegebenen Dosierungsempfehlungen spiegeln die klinischen Daten wider, die aus diesen Erfahrungen abgeleitet wurden.

Kinder und Jugendliche:

Aufgrund begrenzter Daten wird Timolol Augentropfen, Lösung nur für die vorübergehende Behandlung primäre angeborener und juveniler Glaukome empfohlen, während eine Entscheidung über einen chirurgischen Eingriff bzw. im Falle einer fehlgeschlagenen Operation, weitere Optionen getroffen werden.

Dosierung:

Ärzte sollten Nutzen und Risiko einer Timolol-Therapie bei Kindern und Jugendlichen sorgfältig abwägen. Eine detaillierte Anamnese und Untersuchung zur Feststellung systemischer Anomalien sollte der Anwendung von Timolol vorausgehen.

Eine spezifische Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden, da nur begrenzte klinische Daten vorliegen (siehe auch Abschnitt 5.1).

Wenn jedoch der Nutzen das Risiko überwiegt, wird empfohlen, die niedrigste Wirkstoffkonzentration einmal täglich anzuwenden. Wenn der erhöhte Augeninnendruck (IOD) nicht ausreichend kontrolliert werden kann, muss eine sorgfältige Titration auf maximal zwei Tropfen täglich pro betroffenes Auge in Betracht gezogen werden. Bei zweimal täglicher Anwendung sollte ein Intervall von 12 Stunden bevorzugt werden.

Außerdem sollten Patienten, insbesondere Neugeborene, nach der ersten Anwendung für ein bis zwei Stunden genau beobachtet und engmaschig auf okulare und systemische Nebenwirkungen überwacht werden, bis eine Operation durchgeführt wird.

Art der Anwendung:

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihre Hände vor der Anwendung zu waschen und eine Berührung der Tropferspitze des Behältnisses mit den Augen und der Umgebung der Augen zu vermeiden, da dies zu Verletzungen des Auges führen kann. Patienten sollten auch darauf hingewiesen werden, dass die Augentropfen bei nicht ordnungsgemäßer Handhabung durch überall vorkommende Bakterien kontaminiert werden können, was zu Augeninfektionen führen kann. Schwere Schädigungen des Auges und ein daraus resultierender Verlust des Sehvermögens können die Folge der Anwendung kontaminierter Augentropfen sein.

Um mögliche Nebenwirkungen zu begrenzen, sollte pro Dosierungszeit nur ein Tropfen angewendet werden.

Die systemische Resorption von topisch angewendeten Betablockern kann durch nasolakrimale Okklusion und durch das Schließen des Auges (z.B. für 3-5 Minuten) nach der Anwendung verringert werden. Siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2.

Dauer der Anwendung:

Für eine kurzzeitige Behandlung von Kindern und Jugendlichen (siehe auch Abschnitt 4.2 "Kinder und Jugendliche").

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Reaktive Atemwegserkrankungen einschließlich Bronchialasthma oder Bronchialasthma in der Anamnese, schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, SA-Block zweiten oder dritten Grades, AV-Block ohne Schrittmacher, manifeste Herzinsuffizienz, kardiogener Schock.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie andere topisch applizierte Ophthalmika wird auch Timolol systemisch resorbiert. Wegen der beta- adrenergen Komponente Timolol können die gleichen kardiovaskulären und pulmonalen Nebenwirkungen sowie andere Nebenwirkungen auftreten wie bei systemischen Betablockern. Nach topischer Anwendung am Auge ist die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen geringer als nach systemischer Anwendung. Zur Senkung der systemischen Resorption (siehe Abschnitt 4.2).

Herzerkrankungen

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) und Hypotonie sollte die Therapie mit Betablockern kritisch hinterfragt und eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen erwogen werden. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist auf Symptome einer Verschlechterung dieser Erkrankungen sowie auf Nebenwirkungen zu achten.

Wegen der negativen Auswirkungen auf die Überleitungszeit sollten Betablocker bei Patienten mit Herzblock 1. Grades nur mit Vorsicht angewendet werden.

Herzinsuffizienz sollte vor Beginn der Therapie mit Timolol 2,5 mg/ml Augentropfen, Lösung ausreichend kontrolliert werden. Patienten mit einer schweren Herzerkrankung in der Anamnese sollten auf Anzeichen einer Herzinsuffizienz überprüft und ihre Pulsfrequenz überwacht werden.

Gefäßerkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen/Erkrankungen (z. B. schwere Formen der Raynaud-Krankheit oder Raynaud-Syndrom) sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Atemwegserkrankungen

Nach Anwendung einiger ophthalmischer Betablocker wurde über Wirkungen auf die Atemwege berichtet, einschließlich Todesfällen aufgrund von Bronchospasmen bei Asthmatikern.

Timolol 2,5 mg/ml sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit leichter/mittelschwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und nur, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Hypoglykämie/Diabetes

Bei Patienten mit spontaner Hypoglykämie oder labilem Diabetes sollten Betablocker mit Vorsicht angewendet werden, da diese die Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können.

Betablocker können auch Anzeichen von Hyperthyreoidismus maskieren.

Erkrankungen der Hornhaut

Ophthalmische Betablocker können trockene Augen verursachen. Patienten mit Hornhauterkrankungen sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Andere Betablocker

Bei Patienten, die bereits mit systemischen Betablockern behandelt werden, kann die Anwendung von Timolol die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Wirkungen einer systemischen Betablockade potenzieren. Die Reaktion dieser Patienten sollte engmaschig überwacht werden. Die Anwendung von zwei topischen beta-blockierenden Wirkstoffen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Es gibt Berichte über Hautausschläge und/oder trockene Augen, die mit der Einnahme von Beta-Adrenorezeptorblockern in Verbindung gebracht werden. Die berichtete Inzidenz ist niedrig und die Symptome haben sich in den meisten Fällen verbessert, nachdem die Behandlung abgebrochen wurde.

Das Absetzen des Arzneimittels sollte in Betracht gezogen werden, wenn eine solche Reaktion nicht anders erklärt werden kann. Die Beendigung der Therapie mit Betablockern sollte schrittweise erfolgen.

Aderhautabhebung

Unter Anwendung von Kammerwassersuppressoren (z. B. Timolol, Acetazolamid) wurden choroidale Ablösungen nach Filtrationsoperationen berichtet.

Anästhesie im Rahmen von Operationen

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

Timolol 2,5 mg/ml Augentropfen, Lösung sollte in Verbindung mit den folgenden Erkrankungen und Zustände mit größter Vorsicht angewendet werden:

- Myasthenie: Beta-adrenerge Blockade kann Muskelschwäche die in Zusammenhang mit bestimmten Myastheniesymptomen steht, verstärken (z. B. Diplopie, Ptosis, allgemeine Schwächung).
- Unbehandeltes Phäochromozytom.
- Metabolische Azidose.
- Größere chirurgische Eingriffe: Es wird empfohlen, die Anwendung von adrenergen beta-blockierenden Arzneimitteln vor dem Eingriff schrittweise abzusetzen, um die Reflexstimulierung des Herzens durch den Beta-Blocker zu verringern und somit das Risiko von Bluthochdruck und Herzstillstand während der Anästhesie zu vermeiden.
- intermittierendes Hinken.
- Schwere Nierenfunktionsstörung: Bei Dialysepatienten wurde ein deutlicher Blutdruckabfall beobachtet.

Timolol 2,5 mg/ml Augentropfen, Lösung wurde bei Glaukom-Patienten, die herkömmliche harte Kontaktlinsen tragen, allgemein gut vertragen. Timolol 2,5 mg/ml Augentropfen, Lösung wurde nur bei Patienten untersucht, die Kontaktlinsen tragen, die aus dem Material Polymethylmethacrylat (PMMA) hergestellt wurden.

Bei Patienten mit Engwinkelglaukom ist das unmittelbare Behandlungsziel, den Winkel wieder zu öffnen. Dies erfordert, dass die Pupille mit einem Miotikum verengt wird. Timolol 2,5 mg/ml Augentropfen, Lösung hat geringe bis keine Wirkung auf die Pupille. Wenn Timolol 2,5 mg/ml Augentropfen, Lösung angewendet wird, um den erhöhten Augeninnendruck bei einem Engwinkelglaukom zu verringern, sollte es nur zusammen mit einem Miotikum angewendet werden.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie, wenn sie einen interkurrenten okulären Zustand entwickeln (z. B. Trauma, Augenoperation oder Infektion), sofort ihren Arzt bezüglich der weiteren Anwendung des vorliegenden Multidosisbehälters kontaktieren sollten (siehe Abschnitt 6.6).

Es gibt Berichte über bakterielle Keratitis, die mit der Anwendung von Mehrfachdosisbehältern topischer ophthalmischer Präparate in Verbindung stehen. Diese Behälter wurden unbeabsichtigt von Patienten kontaminiert, die in den meisten Fällen eine Hornhauterkrankung oder eine Störung der Augenepitheloberfläche aufwiesen.

Anaphylaktische Reaktionen

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

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, soll Timolol mit größter Vorsicht bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern angewendet werden. Ein tragbarer Apnoe Monitor kann bei Neugeborenen unter Timolol Therapie hilfreich sein.

Dieses Arzneimittel enthält 0,1 mg Benzalkoniumchlorid in jedem ml.

Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen absorbiert werden und kann die Farbe der Kontaktlinsen verändern. Sie sollten die Kontaktlinsen vor der Anwendung dieses Arzneimittels herausnehmen und sie 15 Minuten danach wieder einsetzen.

Benzalkoniumchlorid kann Augenreizungen und Symptome trockener Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen. Es sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten, deren Hornhaut geschädigt sein könnte, mit Vorsicht angewendet werden.

Die Patienten sollten bei längerer Anwendung überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Wechselwirkungsstudien mit Timolol durchgeführt.

Es besteht die Möglichkeit für additive Wirkungen und Auslösung einer Hypotonie und/oder ausgeprägten Bradykardie, wenn Betablocker-haltige Lösungen zur Anwendung am Auge

gleichzeitig mit oralen Kalziumkanalblockern, Betablockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykosiden, Parasympathomimetika verabreicht werden.

Obwohl Timolol 2,5 mg/ml Augentropfen, Lösung alleine wenig oder kein Effekt auf die Pupillengröße hat, wurde gelegentlich über eine Mydriasis bedingt durch eine begleitende Therapie mit ophthalmischen Beta-Blockern und Epinephrin (Adrenalin) berichtet.

Eine verstärkte systemische Betablockade (z. B. verminderte Herzfrequenz, Depression) wurde während der gleichzeitigen Anwendung mit CYP2D6-Hemmstoffen (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol berichtet.

Die gleichzeitige Anwendung von zwei lokalen ophthalmischen Betarezeptorenblockern wird nicht empfohlen.

Orale Betablocker können eine Blutdruckerhöhung, wie sie nach dem Absetzen von Clonidin als Folge von Rebound-Effekten auftreten kann, verstärken.

Eine engmaschige Beobachtung wird bei Patienten die Betablocker einnehmen empfohlen, wenn diese Katecholamin-depletierende Arzneimittel wie Reserpin erhalten. Diese können aufgrund möglicher additiver Effekte und der Entwicklung von Hypotonie und/oder ausgeprägter Bradykardie, zu Schwindel, Synkopen oder posturaler Hypotonie führen.

Orale Kalziumkanal-Antagonisten können in Kombination mit Beta-adrenergen Blockern bei normaler Herzfunktion angewendet, sollten jedoch bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion vermieden werden.

Bei Patienten, die einen Betablocker anwenden, besteht das Risiko einer Hypotonie, AV-Überleitungsstörung und linksventrikulärer Dysfunktion, wenn ein oraler Kalziumkanalblocker in den Therapieprozess aufgenommen wird. Die Art der kardiovaskulären Nebenwirkungen steht im Zusammenhang mit der Art des verwendeten Kalziumkanalblockers. Dihydropyridinderivate, wie Nifedipin, können zu Hypotonie führen, während Verapamil oder Diltiazem eine höhere Tendenz zu AV-Überleitungsstörungen oder linksventrikulärer Dysfunktion haben, wenn sie zusammen mit einem Betablocker angewendet werden.

Intravenöse Kalziumkanalblocker sollten bei Patienten, die beta-adrenergen Blockern erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von beta-adrenergen Blockern und Digitalis zusammen mit Diltiazem oder Verapamil kann additive Effekte bei der Verlängerung der AV-Überleitungszeit haben.

Timolol verstärkt die Wirkung anderer Arzneimittel mit Wirkung auf die Rebound Hypotonie.

Beta-Blocker können die hypoglykämische Wirkung von Insulin und oralen Antidiabetika verstärken und die Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie verschleiern (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn mehrere Augentropfen angewendet werden, müssen mindestens 5 Minuten zwischen der Anwendung der verschiedenen Augentropfen liegen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Timolol bei Schwangeren vor.

Timolol 2,5 mg/ml Augentropfen, Lösung sollte während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer es ist unbedingt notwendig. Zur Reduzierung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

Aus epidemiologischen Studien ergaben sich keine Hinweise auf missbildende Wirkungen; es besteht jedoch ein Risiko für intrauterine Wachstumsverzögerungen bei gleichzeitiger oraler Anwendung von Betablockern.

Außerdem wurden Anzeichen und Symptome einer Betablockade (z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atemnot und Hypoglykämie) bei Neugeborenen beobachtet, wenn bis zur Geburt Betablocker gegeben wurden. Wird Timolol Micro Labs bis zur Geburt verabreicht, sollte das Neugeborene während der ersten Lebensstage sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Betablocker gehen in die Muttermilch über. Bei therapeutischen Dosen von Timolol in Augentropfen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass ausreichende Mengen in der Muttermilch vorhanden wären, um beim Säugling klinische Symptome einer Betablockade auszulösen. Zur Reduzierung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

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

Mögliche Nebenwirkungen wie Schwindel, Sehstörungen, refraktive Veränderungen, Diplopie, Ptosis, häufige Episoden leichter und vorübergehender Sehstörungen und Erschöpfung können die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

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 systemischen 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. Timolol wird im Allgemeinen gut vertragen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Timolol Augentropfen, Lösung entweder in klinischen Studien oder nach der Markteinführung berichtet. Zusätzliche Nebenwirkungen wurden bei ophthalmischen Betablockern beobachtet, die bei Timolol auftreten können.

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

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt**
Erkrankungen des Immunsystems				Anzeichen und Symptome von allergischen Reaktionen einschließlich Anaphylaxie, Angioödem, Urtikaria, lokalisiertem und	Pruritus

				generalisiertem Exanthem	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen			Depressionen	Schlaflosigkeit*, Alpträume*, Gedächtnisverlust	Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen*	Schwindel*, Synkope*	Parästhesie*, Verstärkung der Anzeichen und Symptome einer Myasthenia gravis, zerebrovaskulärer Insult*, zerebrale Ischämie	
Augenerkrankungen		Anzeichen und Symptome von Reizerscheinungen an den Augen einschließlich Blepharitis*, Keratitis*, herab-gesetzte Hornhautsensibilität und trockene Augen*	Sehstörungen einschließlich Refraktionsänderungen (in einigen Fällen aufgrund des Absetzens einer Miotikatherapie)*	Ptosis, Diplopie, Aderhautabhebung (nach fistulierender Operation)* (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)	Brennen, Stechen, Jucken, Tränen, Rötung, Konjunktivitis verschwommenes Sehen, Hornhauterosion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Tinnitus*	
Herzkrankungen			Bradykardie*	Schmerzen im Brustbereich*, Palpitationen*, Ödem*, Arrhythmie*, Herzinsuffizienz*,	AV-Block, Herzmuskelschwäche
Gefäßerkrankungen				Hypotonie*, Claudicatio, Raynaud-Syndrom*, kalte Hände und Füße*	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe*	Bronchospasmus (vorwiegend bei Patienten mit bereits bestehender bronchospastischer Erkrankung)*, respiratorische Insuffizienz, Husten*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes			Übelkeit*, Dyspepsie*	Diarrhö, trockener Mund*	Geschmacksirritation, Bauchschmerzen, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Alopezie*, psoriasiformes Exanthem oder Verschlechterung einer Psoriasis*	Lokaler und generalisierter Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				systemischer Lupus erythematodes	Myalgie, Arthropathie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Induratio penis plastica (Peyronie-Krankheit)*, Abnahme der Libido	sexuelle Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schwäche/ Müdigkeit*		Durst

*Diese Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung auch unter Timolol Augentropfen, Lösung beobachtet.

**Zusätzliche Nebenwirkungen wurden unter Betablocker-Augentropfen berichtet und können möglicherweise auch unter Timolol Augentropfen, Lösung auftreten.

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

Mögliche Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit klinischen Erfahrungen mit systemisch verabreichtem Timololmaleat berichtet wurden, können als mögliche Nebenwirkungen von Timolol-Augentropfen angesehen werden.

Weitere Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von Betablocker-Augentropfen beobachtet und können auch mit Timolol 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 liegen Berichte über eine versehentliche Überdosierung mit Timolol 2,5 mg/ml Augentropfen, Lösung vor, die systemische Reaktionen hervorrufen, die denen systemischer Betaadrenergblocker ähnlich sind, wie z.B. Schwindel, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus, akute Herzinsuffizienz und Herzstillstand (siehe Abschnitt 4.8).

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

1. Magenspülung, falls das Präparat oral eingenommen wurde. Studien haben gezeigt, dass Timolol 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 Schrittmachertherapie 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.
6. Herz-Block (zweiten oder dritten Grades): Isoprenalinhydrochlorid oder ein Herzschrittmacher sollten verwendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel, Betarezeptorenblocker
 ATC-Code: S01ED01

Timololmaleat ist ein nicht-selektiver Betarezeptorenblocker ohne nennenswerte sympathomimetische Eigenwirkung, direkte myokardiale Beruhigungsmittel oder lokalanästhetische Eigenschaften.

Timolol-Maleat bindet reversibel an den beta-adrenergen Rezeptor, und hemmt somit dessen normale biologische Reaktion, die bei Stimulierung dieses Rezeptors auftreten würde. Dieser spezifische kompetitive Antagonismus blockiert die Stimulierung der beta-adrenergen (Agonisten-) Aktivität, unabhängig davon, ob diese endogenen oder exogenen Ursprungs ist. Die Umkehrung dieser Blockade kann erreicht werden, indem die Konzentration des Agonisten erhöht wird, welche die normale biologische Reaktion wiederherstellt.

Im Gegensatz zu Miotika, verringert Timolol 2,5 mg/ml Augentropfen, Lösung mit geringer bis keiner Wirkung auf die Akkommodation oder die Pupillengröße, den Augeninnendruck. Patienten mit Katarakt sind unfähig, um linsenförmige Trübungen bei verengter Pupille herum zusehen. Der Wechsel bei Patienten von Miotika zu Timolol 2,5 mg/ml Augentropfen könnte eine Refraktion notwendig machen, wenn die Wirkung des Miotika nachgelassen hat.

Eine verminderte Reaktion nach längerer Therapie mit Timolol 2,5 mg/ml Augentropfen, Lösung wurde bei einigen Patienten berichtet.

Kinder und Jugendliche

Es sind nur begrenzte Daten in der Anwendung von Timolol (2,5 mg/ml, 5 mg/ml 2 × täglich 1 Tropfen) bei Kindern und Jugendlichen verfügbar. Eine kleine doppelblinde, randomisierte, veröffentlichte klinische Studie, durchgeführt an 105 Kindern (n = 71 mit Timolol) im Alter von 12 Tagen bis 5 Jahren für einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen 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

Die Wirkung von Timolol (Verringerung des Augeninnendrucks) setzt im Allgemeinen ungefähr 30 Minuten nach lokaler Verabreichung am Auge ein. Die maximale Senkung des Augeninnendrucks ist nach ein bis zwei Stunden erreicht. Eine deutliche Verminderung des Augeninnendrucks hält unter Timolol-Augentropfen bis zu 24 Stunden an.

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 2,5 mg/ml Augentropfen deutlich die Erwachsenenkonzentrationen nach 5 mg/ml 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

Bei Kaninchen und Hunden, denen Timolol in Studien mit einer Dauer von ein bzw. zwei Jahren topisch verabreicht wurde, wurden keine nachteiligen Auswirkungen auf die Augen beobachtet. Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zu kanzerogenem Potential, zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumphosphat Dodecahydrat
Natriumhydrogenphosphat Dihydrat
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Benzalkoniumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 36 Monate

Nach Anbruch der Flasche sollte Timolol Augentropfen, Lösung nicht länger als 28 Tage angewendet werden.

Nicht über 25°C nach dem Anbruch lagern. Die Flasche im Karton lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Zu den Lagerbedingungen nach dem ersten Öffnen, siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Timolol Micro Labs 2,5 mg/ml Augentropfen, Lösung in einem lichtundurchlässigen LDPE-Behälter mit Tropferspitze und HDPE-Schraubverschluss (mit Sicherheitsring).

Augentropfen erhältlich in 5 ml Flasche. Die verfügbaren Packungsgrößen sind 1 x 5 ml, 2 x 5 ml, 3 x 5 ml, 4 x 5 ml und 6 x 5 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, eine Berührung der Augen und der Umgebung der Augen mit der Tropferspitze des Behältnisses zu vermeiden.

Patienten sollten auch darauf hingewiesen werden, dass die Augentropfen bei nicht ordnungsgemäßer Handhabung durch überall vorkommende Bakterien kontaminiert werden können, was zu Augeninfektionen führen kann. Schwere Schädigungen des Auges und ein daraus resultierender Verlust des Sehvermögens können die Folge der Anwendung kontaminierter Augentropfen sein.

Nicht verwendetes Arzneimittel sollte entsprechend den örtlichen Anforderungen entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Micro Labs GmbH
Lyoner Straße 20
60528 Frankfurt/Main
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 139464

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ Datum der Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 31.03.2020

Datum der Verlängerung der Zulassung: 22.02.2023

10. STAND DER INFORMATION

November 2023