

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TP[®]-Ophtal[®] 5 mg/ml + 10 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Pilocarpinhydrochlorid, Timololhydrogenmaleat (Ph. Eur.)

1 ml Augentropfen, Lösung enthält Pilocarpinhydrochlorid 10 mg; Timololhydrogenmaleat 5 mg.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Benzalkoniumchlorid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Alle Glaukomformen und zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks, wenn eine ausreichende Senkung des Augeninnendruckes mit Pilocarpin oder einem Betarezeptorenblocker alleine nicht erzielt werden kann.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

2-mal täglich einen Tropfen TP[®]-Ophtal[®] in den Bindehautsack des betroffenen Auges eintropfen.

Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

Die Lösung wird in den unteren Bindehautsack des Auges getropft 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 kongenita-

lem 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 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 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

TP[®]-Ophtal[®] darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwerer allergischer Rhinitis,
- dystrophischen Störungen der Hornhaut,
- bronchialer Hyperreagibilität,
- Bronchospasmen, reaktive Atemwegserkrankungen (einschließlich bestehendem oder anamnestisch bekanntem Bronchialasthma) und bei
- schweren chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen.
- Sick-Sinus-Syndrom
- sinuatrialer Block

Weiterhin nicht bei:

- Sinusbradykardie,
- AV-Block zweiten und dritten Grades ohne Schrittmacherkontrolle,
- dekompensierter Herzinsuffizienz,
- kardiogenem Schock,
- akuter Iritis sowie
- bei allen Augenerkrankungen, bei denen eine Miosis vermieden werden sollte.

Da auch nach topischer Anwendung von Pilocarpin am Auge systemische Wirkungen auftreten können, sollte eine Behandlung mit TP[®]-Ophtal[®] bei folgenden Krankheiten mit besonderer Vorsicht erfolgen:

- Herzinsuffizienz,
- Asthma bronchiale,
- Hyperthyreose,
- Ulcus ventriculi oder duodeni,
- Stenosen im Verdauungstrakt (z. B. Ileus) sowie bei
- Blasenentleerungsstörungen durch Harnwegsobstruktion.

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.

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.

TP[®]-Ophtal[®] 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.

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

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 Adrenalindosis 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.

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.

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.

Benzalkoniumchlorid

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.

Anti-Doping-Hinweis

Die Anwendung von TP[®]-Ophtal[®] 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 Beta-Blockern 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 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.

Durch Timolol bedingt können folgende Wechselwirkungen mit anderen Mitteln auftreten:

- Die neuromuskuläre Blockade durch Tubocurarin kann durch die Betarezeptorenhemmung (durch TP[®]-Ophtal[®]) 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 (Hypo-

glykämie) ausgelöst oder verstärkt werden und dessen Anzeichen verschleiert werden.

Durch Pilocarpin kann die Wirkung von z. B. bei Narkosen verwendeten depolarisierenden Muskelrelaxantien verlängert, die von stabilisierenden Muskelrelaxantien vermindert werden. Die frequenzmindernde Wirkung von herzwirksamen Glykosiden kann durch Pilocarpin-haltige Augentropfen verstärkt werden.

4.6 Fertilität, 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 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 TP[®]-Ophtal[®] bis zur Entbindung angewendet wird, sollte das Neugeborene während der ersten Lebens-tage engmaschig überwacht werden.

Stillzeit

Beta-Blocker gehen in die Muttermilch über. Bei therapeutischen Dosen von Timolol in Augentropfen ist es 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.

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

TP[®]-Ophtal[®] kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch die Seheleistung und somit das Reaktionsvermögen im Straßenverkehr oder bei der Bedienung von Maschinen beeinflussen. Durch die Miosis wird das Dämmerungssehen behindert. Vorsicht sollte daher geübt werden beim Fahren während der Nacht oder bei anderen potentiell gefährlichen Tätigkeiten bei schwacher Beleuchtung.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(\geq 1/10)
Häufig	(\geq 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(\geq 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(\geq 1/10.000 bis < 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 innerhalb der Klasse der ophthalmischen Beta-Blocker gesehen werden.

Weitere Nebenwirkungen wurden bei der Anwendung von ophthalmischen Beta-Blockern beobachtet und können möglicherweise auch bei TP[®]-Ophtal[®] auftreten:

Da TP[®]-Ophtal[®] sowohl Timolol als auch Pilocarpin enthält, können die für beide Wirkstoffe aus der klinischen Erfahrung bekannten Nebenwirkungen möglicherweise auch bei der Anwendung von TP[®]-Ophtal[®] auftreten. Nachfolgend sind die, für die lokale Anwendung der jeweiligen Monopräparate bekannten Nebenwirkungen aufgeführt:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt:

Purpura (nicht thrombozytopenische Formen).

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:

Retroperitoneale Fibrose.

Nicht bekannt:

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

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt:

Schweißausbrüche

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt:

Hypoglykämie, Hyperglykämie, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust.

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt:

Schlaflosigkeit, Gedächtnisverlust, Nervosität, verminderte Konzentrationsfähigkeit, Halluzinationen, verstärktes Träumen, Somnolenz, Depressionen, zentralnervöse Störungen (z. B. Verhaltensstörungen wie Verwirrtheit, Angstzustände, Desorientiertheit und andere psychische Störungen).

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt:

Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Alpträume, Verstärkung der Symptome bei Myasthenia gravis, Parästhesien, Synkope, Schlaganfall, zerebrale Ischämie.

Augenerkrankungen

Gelegentlich:

Vermehrter Tränenfluss, leichte Reizung der Bindehaut sowie Kopfschmerzen im Augen- und Stirnbereich als Ausdruck eines Ziliarmuskelspasmus.

Sehr selten:

Es kann zu Pupillarsaumzysten, zu einer Verengung der Vorderkammer und dadurch

eventuell zur Auslösung eines akuten Winkelblockglaukoms kommen.

Nicht bekannt:

Bei Patienten mit Linsentrübung kann durch die Pupillenengstellung die Sehschärfe vermindert werden. Es kann zu gestörter Akkommodation mit vorübergehender Kurzsichtigkeit und Pupillenverengung mit Störung des Sehens bei Dämmerung und Dunkelheit kommen. Es besteht die Gefahr einer Netzhautablösung bei dafür disponierten Patienten. Aphakes zystoides Makulaödem.

Weiterhin können Symptome von Reizerscheinungen an den Augen, wie Brennen und Stechen, Jucken, Rötung, Konjunktivitis, Blepharitis, Keratitis, verschwommenes Sehen, herabgesetzte Hornhautsensibilität und trockene Augen, Sehstörungen, Hornhauterosion, Diplopie, Ptosis, Augenbrauensschmerzen sowie Aderhautabhebung nach fistulierenden Operationen auftreten (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt:

Tinnitus

Herzkrankungen

Nicht bekannt:

Bradykardie, Arrhythmie, AV-Block, Herzinsuffizienz, Palpitationen, Herzstillstand, Ödeme, Schmerzen im Brustbereich, Störung der Herzfunktion, sinuatrialer Block, Verschlechterung einer arteriellen Insuffizienz, Verschlechterung einer Angina pectoris.

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt:

Raynaud-Syndrom, Claudicatio, Blutdrucksteigerung, kalte Hände und Füße, Hypotonie, Hypertonie, Vasodilatation.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt:

Bronchospasmen (besonders bei Patienten mit vorbestehenden bronchospastischen Erkrankungen), respiratorische Insuffizienz, Dyspnoe, Husten, Lungenödem, Rasselgeräusche, Schwellung der Nasenschleimhaut.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt:

Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Mundtrockenheit, vermehrter Speichelfluss, Erbrechen, Bauchkrämpfe, Bauchschmerzen, Stuhldrang, Geschmacksstörungen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt:

Hepatomegalie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt:

Alopezie, psoriasiforme Exantheme oder Verschlechterung der Psoriasis, Hautreizung, Hautausschlag oder Urtikaria, Hyperpigmentierung, exfoliative Dermatitis, Pseudopomphigoid.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Nicht bekannt:

Muskelschwäche und Krämpfe, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Myalgie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt:

Miktionsbeschwerden, Harndrang.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt:

Verminderung der Libido, Peyronie-Krankheit, Impotenz, sexuelle Dysfunktion.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt:

Asthenie, Schwächegefühl, herabgesetzte Belastbarkeit, Fatigue.

Klinische Laborbefunde

Nach systemischer Gabe von Timolol traten nur selten signifikante Veränderungen der Standard-Laborparameter auf. Ein leichter Anstieg des Blutharnstoffstickstoffs, des Serum-Kaliums, der Serum-Harnsäure und der Triglyceride wurde beobachtet sowie eine leichte Senkung des Hämoglobins, des Hämatokrits und des HDL-Cholesterins. Diese Veränderungen wurden aber nicht stärker, noch wirkten sie sich klinisch aus.

Hinweise

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

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 folgenden Maßnahmen in Betracht gezogen werden:

1. Falls das Präparat oral eingenommen wurde, sollte Aktivkohle verabreicht wer-

den. 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.

Pilocarpin

Nach versehentlicher oraler Aufnahme sind Maßnahmen der primären Detoxikation (Magenspülung, Aktivkohle, Natriumsulfat) durchzuführen.

Zur Behandlung der muskarinergen Symptome wird Atropinsulfat als Antidot intravenös appliziert, gegebenenfalls in mehrmaliger Wiederholung (Erwachsene 2–4 mg, Kinder 0,04–0,08 mg/kg Körpergewicht, maximal 4 mg). Die benötigte Gesamtdosis richtet sich nach der Symptomatik. Hierbei steht die Kontrolle der vitalen Funktionen (Herz-, Kreislauffunktion, Atmung) im Vordergrund. In schweren Fällen können Schockbehandlung und Herzmassage erforderlich werden.

Krämpfe sind mit Diazepam zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiglaukomatosum,

Pilocarpin – direktes Parasympathomimetikum

Timolol – Betarezeptorenblocker

ATC-Code: S01EB51, S01ED51

Timolol

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.

Wirkungen am Auge

Timolol-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.

Pilocarpin

Pilocarpin, ein direkt wirkendes Parasympathomimetikum, ist ein Alkaloid aus *Pilocarpus jaborandi* oder *Pilocarpus microphyllus*. Es erregt muscarinartig spezifisch die postganglionären parasympathischen Acetylcholinrezeptoren und führt bei systemischer Anwendung zu verstärkter Schweiß-, Speichel- und Bronchialsekretion sowie zu Erbrechen und Durchfall. Es stimuliert die Sekretion der gastrointestinalen Drüsen und führt zur Kontraktion der glatten Muskulatur der Bronchien, des Gastrointestinaltraktes, der Gallenwege, der ableitenden Harnwege sowie der Harnblase. Pilocarpin führt zu einer Erweiterung peripherer Gefäße, die aber nicht immer mit einer Blutdrucksenkung verbunden ist. Am Herzen wirkt es negativ chronotrop und negativ inotrop.

Tierexperimentell hat es überwiegend stimulierende, aber auch dämpfende Effekte am Zentralnervensystem.

Pilocarpin wird durch Bindung an Plasmaprotein teilweise inaktiviert.

Wirkungen am Auge

Pilocarpin bewirkt als direktes Parasympathomimetikum am Auge Pupillenverengung, Ziliarmuskeltonisierung und vermehrten Abfluss von Kammerwasser. Es bewirkt durch Ziliarmuskelkontraktion eine vorübergehende Kurzsichtigkeit, die bei jungen Personen stärker ist als bei älteren. Durch Verstärkung des Kammerwasserabflusses kommt es zu einer Verminderung des intraokularen Druckes. Möglicherweise kommt es auch zu einer Verminderung der Kammerwassersekretion durch Pilocarpin.

• TP[®]-Ophtal[®]

TP[®]-Ophtal[®] ist eine fixe Kombination von Timololhydrogenmaleat und Pilocarpinhydrochlorid.

Beide Bestandteile senken den erhöhten Augeninnendruck; dies geschieht über unterschiedliche Mechanismen, die sich gegenseitig ergänzen. Timolol senkt den Augeninnendruck vorrangig über die Reduktion der Kammerwasserbildung. Pilocarpin wirkt in erster Linie über eine Verbesserung des Kammerwasserabflusses aus der vorderen Augenkammer drucksenkend. Obwohl Pilocarpin bei alleiniger Gabe 4-mal täglich verabreicht werden muss, hat sich erwiesen, dass in der Kombination mit Timolol in TP[®]-Ophtal[®] die 2-malige Gabe pro Tag ausreichend ist.

TP[®]-Ophtal[®] senkt bei 2-mal täglicher Gabe den Augendruck ebenso stark wie die gleichzeitige Verabreichung von Timolol-Augentropfen bei 2-mal täglicher Gabe und zusätzlich Pilocarpin-Augentropfen 4-mal täglich in der entsprechenden Konzentration.

Kinder und Jugendliche

Es sind nur sehr 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

Timolol

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. 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/Ziliar-

Körper 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/die. 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 × täglich 1 Tropfen 0,25 %igen Timolol-Augentropfen 34 ng/ml.

• Pilocarpin

Nach topischer Applikation am Auge wird Pilocarpin sehr gut resorbiert, da es aufgrund seiner Löslichkeitseigenschaften die Lipidbarriere der Hornhaut gut penetriert. In wässriger Lösung ist der pH-Wert für die Wirksamkeit von großer Bedeutung. Bei niedrigeren pH-Werten zeichnet sich die wässrige Lösung durch eine gute Haltbarkeit, aber eine schlechtere Verträglichkeit für das Auge aus. In Richtung vom sauren zum neutralen Bereich des pH-Wertes ist die Wirkung der Pilocarpinlösung bei gleicher Konzentration größer, weil die lipophile Alkaloidbase wesentlich besser als das dissoziierte Alkaloidsalz durch die Hornhaut penetriert. Bei höheren pH-Werten wird jedoch die Stabilität wässriger Lösungen beeinträchtigt, was sich in einer niedrigeren Wirksamkeit niederschlägt. Die Formulierung einer wässrigen Pilocarpin-Augentropfenlösung stellt somit einen Kompromiss aus den Forderungen nach Stabilität, Wirksamkeit und Verträglichkeit dar.

Beim Menschen wurde ermittelt, dass 20 min nach topischer Instillation von 2 Tropfen einer 2 %igen wässrigen Pilocarpinlösung in das Auge im Kammerwasser eine 0,2 %ige Konzentration des Wirkstoffes vorlag.

Am Kaninchen wurde nachgewiesen, dass Pilocarpin bereits im Auge durch enzymatische Hydrolyse teilweise inaktiviert wird. Die wesentliche Ursache für den Konzentrationsabfall am Auge ist jedoch der Abtransport in den Gesamtorganismus durch das Blut.

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 Plasmatimolol 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

Zu den toxikologischen Eigenschaften der beiden Wirkstoffe in TP[®]-Ophtal[®] ist folgendes bekannt:

Timolol

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 Organengewichtserhöhungen 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 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 kleiner gleich 0,05) Anstieg des Auftretens von benignen und malignen Lungentumoren, sowie von gutartigen Uteruspolyphen 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 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 kleiner als 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 (1000fache der empfohlenen oralen Maximaldosis beim Menschen) erwiesen sich bei Mäusen als toxisch für die Muttertiere, was zu einer vermehrten Resorption von Foeten 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.

Pilocarpin

a) Akute Toxizität

Siehe 4.9 Überdosierung.

Letale Effekte sind tierexperimentell durch Herzstillstand und Lungenödem bedingt.

b) Chronische Toxizität

Siehe Punkt 4.8 Nebenwirkungen.

c) Mutagenes und tumorigenes Potential

Pilocarpin war negativ in Mutagenitätstests in vitro und in vivo.

d) Reproduktionstoxizität

Ausreichende experimentelle Studien liegen nicht vor. Pilocarpin hat bei Ratten- und Hühnerembryonen teratogene Effekte gezeigt. Erfahrungen über die Sicherheit einer Anwendung in der Schwangerschaft liegen weder für eine topische noch für eine systemische Anwendung vor. Da bei topischer Anwendung eine systemische Verfügbarkeit gegeben ist, ist die Anwendung bei Schwangeren kontraindiziert.

Da nicht bekannt ist, ob der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht, darf unter der Behandlung nicht gestillt werden.

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

Benzalkoniumchlorid; Natriumchlorid; Natriumhydroxid-Lösung (4 %); Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Es bestehen Inkompatibilitäten mit alkalisch reagierenden Stoffen sowie Iod- und Silbersalzen.

Benzalkoniumchlorid akkumuliert in weichen Kontaktlinsen. Der Stoff wird dann protrahiert freigesetzt und kann die Cornea schädigen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Das Arzneimittel ist in unversehrter Packung 36 Monate haltbar.

Das Arzneimittel darf nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr verwendet werden (siehe Faltschachtel und Etikett).

Die Augentropfen dürfen nach Anbruch nicht länger als 6 Wochen verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2–8 °C)!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 ml Augentropfen je Flasche)
Packung mit 3 × 5 ml Augentropfen je Flasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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. ZULASSUNGSNUMMER

33376.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
10.02.1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
11.03.2009

10. STAND DER INFORMATION

11.2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

In Lizenz von BRUSCHETTINI s.r.l., Genua, Italien

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt