

1. Bezeichnung des Arzneimittels

**Timo-COMOD® 0,1 %
Augentropfen**
**Timo-COMOD® 0,25 %
Augentropfen**
**Timo-COMOD® 0,5 %
Augentropfen**

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff:

Timo-COMOD® 0,1 %
1 ml Augentropfen enthält
Timololmaleat 1,37 mg
entsprechend Timolol 1,0 mg

Timo-COMOD® 0,25 %
1 ml Augentropfen enthält
Timololmaleat 3,42 mg
entsprechend Timolol 2,5 mg

Timo-COMOD® 0,5 %
1 ml Augentropfen enthält
Timololmaleat 6,84 mg
entsprechend Timolol 5 mg

Diese Arzneimittel enthalten jeweils 133,6 mg Phosphate pro 10 ml entsprechend 13,36 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von

- erhöhtem Augeninnendruck (okuläre Hypertension)
- grünem Star (chronisches Weitwinkelglaukom)
- grünem Star nach Linsenentfernung (Aphakieglaukom)
- kindlichem Glaukom, wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Therapie beginnt in der Regel mit 2-mal täglich 1 Tropfen 0,1 % Timolol-Augentropfen.

Bei Bedarf kann die Dosis auf 2-mal täglich 1 Tropfen 0,25 % oder 0,5 % Timolol-Augentropfen gesteigert werden.

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

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 -Rezeptorblockern 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 -Rezeptorblockern, so ist der zusätzliche Effekt topisch verabreichter Mittel aller-

dings 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 einen 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.

Frühgeborene und Kleinkinder

In Einzelfällen wurde über Apnoe bei Neugeborenen berichtet, möglicherweise im Zusammenhang mit der Unreife dieser Patienten. Wegen der Möglichkeit zentralnervöser Wirkungen wird daher die Anwendung bei Früh- und Neugeborenen nicht empfohlen. Es zeigte sich in einigen Fällen, dass die Anwendung von Timolol-Augentropfen bei Neugeborenen und Kleinkindern zu wesentlich höheren Timolol-Plasmaspiegeln führt als bei Erwachsenen. Daher sollten Kleinkinder für die Therapie mit Timolol genau ausgewählt werden, u. a. nach Therapiebeginn, sorgfältig im Hinblick auf Anzeichen einer systemischen Betablockade überwacht werden.

Anwendung bei Kindern

Aufgrund begrenzter Datenlage kann die Anwendung von Timolol zur Anwendung bei primärem kongenitalem und primärem juvenilen Glaukom nur für einen vorübergehenden Zeitraum empfohlen werden, in dem über eine operative Herangehensweise entschieden wird bzw. im Falle einer fehlgeschlagenen Operation andere Optionen abgewartet werden.

Dosierung

Kliniker sollten die Nutzen und Risiken einer medikamentösen Therapie mit Timolol an Kindern solide bewerten. Der Anwendung von Timolol sollte eine genaue pädiatrische Anamnese und Untersuchung vorangehen, um systemische Auffälligkeiten zu erkennen. Aufgrund der begrenzten klinischen Datenlage kann keine spezifische Dosierungsempfehlung gegeben werden (siehe dazu Kap. 5.1). Falls jedoch die Vorteile die Risiken überwiegen, wird empfohlen, die niedrigste Wirkstoffdosierung einmal täglich anzuwenden. Falls der Augeninnendruck nicht ausreichend kontrolliert werden kann, sollte eine vorsichtige Dosissteigerung auf ein Maximum von zwei Tropfen pro Tag pro betroffenem Auge in Erwägung gezogen werden. Bei zweimal täglicher Anwendung sollte ein Intervall von 12 Stunden eingehalten werden. Außerdem sollten die Patienten, insbesondere Frühgeborene, sorgfältig nach der ersten Applikation für ein bis zwei Stunden in der Praxis überwacht und sorgfältig auf okuläre und systemische Symptome observiert werden bis der operative Eingriff durchgeführt wird. Für die Anwendung bei Kindern kann die 0,1 %ige Wirkstoffkonzentration bereits ausreichend sein.

Art der Anwendung

Um mögliche Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte nur ein Tropfen pro Anwendung appliziert werden. Eine systemische Verfügbarkeit topisch applizierten β -Blockers nach Anwendung eines Tropfens kann durch Verschluss des Tränenpünktchens und durch

Verschlossenhalten der Augen so lange wie möglich (z. B. 3–5 Minuten) reduziert werden. Siehe auch Kap. 4.4, 5.2.

Dauer der Anwendung

Für vorübergehende Anwendung bei Kindern (siehe auch Kap. 4.2 „Anwendung bei Kindern“).

Augentropfen sollten grundsätzlich so angewendet werden, dass ein Kontakt des Tropfers mit Auge oder Gesichtshaut vermieden wird.

4.3 Gegenanzeigen

- Reaktive Atemwegserkrankungen, inklusive bestehendes oder anamnestisch bekanntes Bronchialasthma, schwere chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen,
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, Sino-atrialer Block, AV-Block zweiten und dritten Grades ohne Schrittmacherkontrolle, manifeste Herzinsuffizienz, kardiogener Schock,
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile dieses Produktes,
- schwere allergische Rhinitis
- dystrophische Störungen der Hornhaut.

Bei Patienten mit Hirndurchblutungsstörungen ist Vorsicht geboten. Sollten sich nach Aufnahme der Behandlung mit Timo-COMOD® 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.

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

Herzkrankungen

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Koronare Herzkrankungen, Prinzmetal Angina und Herzinsuffizienz) und Hypotonie soll die Therapie mit Beta-Blockern kritisch beurteilt und eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Patienten mit Herzkrankungen sind auf Zeichen von Verschlechterung der Erkrankung und auf Nebenwirkungen zu überwachen. Aufgrund ihres negativen Effekts auf die Überleitungszeit dürfen Beta-Blocker nur mit Vorsicht an Patienten mit AV-Block ersten Grades verabreicht werden.

Gefäßkrankungen

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

Atemwegserkrankungen

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

Timo-COMOD® 0,1 %/0,25 %/0,5 % ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit leichter/mittlerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und nur dann, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Hypoglykämie/Diabetes

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

Beta-Blocker können auch die Anzeichen einer Hyperthyreoidose 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

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 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 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.

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

Anwendung bei Kindern

Timolol-haltige Lösungen sollten grundsätzlich vorsichtig bei jungen Glaukompatienten angewandt werden (siehe auch Kap. 5.2).

Es ist wichtig, die Eltern über mögliche Nebenwirkungen aufzuklären, so dass sie sofort die Therapie absetzen können. Zu beachtende Zeichen sind Husten und Keuchen.

Wegen der Möglichkeit einer Apnoe und Cheyne-Stokes Atmung sollte das Arzneimittel bei Neugeborenen, Kleinkindern und jüngeren Kindern extrem vorsichtig angewandt werden. Ein tragbarer Apnoe-Monitor kann für die Anwendung von Timolol bei Neugeborenen sinnvoll sein.

Die Anwendung von Timo-COMOD® 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.

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

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

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine aussagekräftigen Daten für die Anwendung von Timolol bei schwangeren Frauen. Timolol 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 Timo-COMOD® 0,1 %/0,25 %/0,5 % bis zur Entbindung angewendet wird, soll das Neugeborene während der ersten Lebensstage engmaschig überwacht werden.

Stillzeit

Beta-Blocker gehen in die Muttermilch über. Bei therapeutischen Dosen von Timolol ist jedoch unwahrscheinlich, dass ausreichende Mengen in der Muttermilch zu finden sind, um klinische Symptome einer Beta-Blockade beim Säugling auszulösen. Um die systemische Resorption zu verringern siehe Abschnitt 4.2.

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

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

Es wurden keine Studien zur Auswirkung dieses Arzneimittels auf die Verkehrstüchtigkeit durchgeführt. Während dem Fahren oder dem Bedienen verschiedener Maschinen, muss berücksichtigt werden, dass gelegentlich Sehstörungen einschließlich refraktiver Veränderungen, Doppelsehen, Ptosis, häufige Episoden von leichtem und vorübergehendem Verschwommensehen sowie gelegentliche Episoden von Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 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 Timo-COMOD® 0,1 %/0,25 %/0,5 % auftreten:

Erkrankungen des Immunsystems

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Hypoglykämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Schlaflosigkeit, Depressionen, Alpträume, Gedächtnisverlust, Halluzination.

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-Operationen (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Verminderte Sensitivität der Kornea, trockene Augen, Hornhauterosion, Ptosis, Diplopie.

Herzkrankungen

Bradykardie, Brustschmerzen, Palpitationen, Ödeme, Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz, AV-Block, Herzstillstand, Herzinsuffizienz.

Gefäßerkrankungen

Hypotonie, Raynauds Phänomen, kalte Hände und Füße.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Alopezie, psoriasiforme Ausschläge oder Verschlimmerung von Psoriasis, Hautausschläge.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Konchenerkrankungen

Myalgie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Asthenie/Müdigkeit.

Hinweise:

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

Nach Absetzen kann die Wirkung mehrere Tage anhalten. Wird Timo-COMOD® 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. Bei Patienten mit nächtlicher Druckerhöhung sind Timo-COMOD® Augentropfen nicht geeignet.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: 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 werden. Studien haben gezeigt, dass Timololmaleat nicht über Hämodialyse entfernt werden kann.
2. Symptomatische Bradykardie: um eine Vagus-Blockade zu induzieren, sollte Atropinsulfat 0,25 bis 2 mg intravenös verabreicht werden. Falls die Bradykardie weiterhin besteht, sollte Isoprenalinhydrochlorid vorsichtig intravenös verabreicht werden. Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine 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.

Herz-Block: Isoprenalinhydrochlorid oder ein Herzschrittmacher sollten verwendet werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmikum/Glaukommittel/
Betarezeptorenblocker
ATC-Code: S01ED01

Timolol ist ein nicht-selektiver Betarezeptorenblocker ohne nennenswerte sympathomimetische Eigenwirkungen oder lokal anästhetische (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 Atemwegswiderstandes durch ein Überwiegen des Parasympathikus.

Wirkung 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 Augeninnendruckes ist nach ein bis zwei Stunden erreicht. Eine deutliche Verminderung des Augeninnendruckes 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.

Anwendung bei Kindern

Es gibt nur sehr begrenzt Daten zur Anwendung von Timolol (0,25 %, 0,5 %, zweimal täglich einen Tropfen) an Kindern über einen Zeitraum von 12 Wochen. Eine kleine, doppelt-blinde, randomisierte, publizierte klinische Studie, die an 105 Kindern (n = 71 mit Timolol) im Alter von 12 Tagen bis 5 Jahren durchgeführt wurde, zeigt eine gewisse Evidenz, dass Timolol in der Indikation primäres kongenitales und primäres juveniles Glaukom für eine kurze Zeit wirksam ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Kammerwasserspiegel: Bei Kaninchen wurden maximale Kammerwasserspiegel von 461 ng/100 mg 60 Minuten nach Gabe von 1 Tropfen Timolol 1,0 % gemessen. Beim Menschen betragen die Kammerwasserspiegel von Timolol in der 1. 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 Radioaktivität nach 15 bis 60 Minuten erreicht. In Hornhaut, Nickhaut und Iris/Ziliarkörper wurden Radioaktivitäten entsprechend 1 bis 10 ng Timolol/100 mg Gewebe gemessen.

Systemische Resorption:

Untersuchungen haben gezeigt, dass Timolol nach lokaler Anwendung am Auge systemisch resorbiert wird. In einer Studie wurde bei allen untersuchten gesunden Probanden und Patienten Timolol im Urin nachgewiesen. (Timololmaleat und seine Metaboliten werden größtenteils durch die Nieren ausgeschieden).

Blutspiegel: Blutspiegel von Timolol sind beim Menschen nach lokaler Gabe am Auge bei der empfohlenen klinischen Dosierung häufig nicht nachweisbar (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 mal 2 Tropfen/Tag. Die maximalen Plasmaspiegel wurden nach 30–90 Minuten erreicht.

Es zeigte sich in einigen Fällen, dass die Anwendung von Timolol-Augentropfen bei Neugeborenen und Kleinkindern in der empfohlenen Dosierung zu wesentlich höheren Timolol-Plasmaspiegeln führte als bei Erwachsenen. Der Plasmaspiegel bei einem 3 Wochen alten Neugeborenen betrug unter Gabe von 2 mal täglich 1 Tropfen 0,25%igen Timolol-Augentropfen 34 ng/ml.

Anwendung bei Kindern

Wie schon durch Daten an Erwachsenen bestätigt, passieren 80 % jedes Augentropfens den nasolacrimalen Trakt, wo er schnell über die Nasenschleimhaut, Bindehaut, Trännasenkanaal, Oropharynx und Darm oder die Haut nach Berührung mit Tränen in den allgemeinen Kreislauf aufgenommen wird. Aufgrund der Tatsache, dass das Blutvolumen von Kindern kleiner ist als das von Erwachsenen muss von einer höheren Blutkonzentration ausgegangen werden. Außerdem haben Neugeborene unausgereifte metabolische Enzymreaktionen, die zu einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit und schweren Nebenwirkungen führen können.

Begrenzte Daten zeigen, dass die Plasmakonzentrationen an Timolol in Kindern, insbesondere bei Kleinkindern, nach 0,25%iger Gabe die von Erwachsenen nach 0,5 % übersteigen, und damit ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen wie Bronchospasmen und Bradykardie anzunehmen sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

- a) Akute Toxizität
- s. Pkt. 4.9 Überdosierung
- b) Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

In Studien an Kaninchen und Hunden über 1 bzw. 2 Jahre mit lokal verabreichtem Timololmaleat traten keine Nebenwirkungen am Auge auf. Auch nach langfristiger Anwendung per os in hohen Dosen an Hund und Ratte ließen sich außer Bradykardie und

Organgewichtserhöhungen von Herz, Niere und Leber keine besonderen Befunde erheben.

c) Mutagenität

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

d) Tumorerzeugendes Potential

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

Gehäuft traten ebenfalls Adenokarzinome der Mammae 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 festgestellt wurden. Ein Anstieg von Adenokarzinomen der Mammae bei Nagern wurde mit der Anwendung verschiedener Präparate, die den Serumprolaktinspiegel erhöhen, in Verbindung gebracht. Bei erwachsenen Frauen werden unter oralen Timololmaleat-Dosen bis zu 60 mg, der empfohlenen oralen Maximaldosis beim Menschen, keine klinisch relevanten Änderungen des Serumprolaktins festgestellt.

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

e) Reproduktionstoxizität

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

schen festgestellt, doch ergab sich hier keine eindeutige Toxizität für die Muttertiere.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Hinweis: Timo-COMOD® 0,1 %/0,25 %/0,5 % enthält kein Konservierungsmittel.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Timo-COMOD® 0,1 %/0,25 %/0,5 % ist nach Anbruch 12 Wochen verwendbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mehrdosenbehältnis mit gasfreiem Pumpsystem.

Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich:

- Timo-COMOD® 0,1 %/0,25 %/0,5 %:
- Tropfflasche mit 10 ml Lösung
- Unverkäufliches Muster bestehend aus 1 Tropfflasche mit 10 ml Lösung
- Doppelpackung bestehend aus 2 Tropfflaschen mit je 10 ml Lösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

URSAPHARM
 Industriestraße
 D-66129 Saarbrücken
 Telefon: (0 68 05) 92 92-0
 Telefax:
 Med.-wiss. Abteilung
 (0 68 05) 92 92-87
 Vertrieb
 (0 68 05) 92 92-222

8. Zulassungsnummern

- Timo-COMOD® 0,1 %:
- 29208.02.00
- Timo-COMOD® 0,25 %:
- 29208.00.00
- Timo-COMOD® 0,5 %:
- 29208.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

- Timo-COMOD® 0,1 %:
- 18.04.1994/24.11.2009
- Timo-COMOD® 0,25 %:
- 23.03.1993/24.11.2009
- Timo-COMOD® 0,5 %:
- 23.03.1993/24.11.2009

10. Stand der Information

März 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt