Timolol “Novartis” 0,5%-Augentropfen

Qualitative und quantitative Zusammensetzung
Jeder Mililiter Lösung enthält 6,8 mg Timololmaleat entsprechend 5 mg Timolol.
Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt Sonstige Bestandteile.
Darreichungsform
Augentropfen.
Klare Lösung.

KLINISCHE ANGABEN
Anwendungsgebiete
Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei
– okulärer Hypertension
– chronischem Weitwinkelglaukom (aphake Patienten eingeschlossen).
Dosierung, Art und Dauer der Anwendung
Die empfohlene Therapie ist 2mal täglich ein Tropfen Timolol “Novartis” 0,5%-Augentropfen in das (die) erkrankte(n) Auge(n), wenn das klinische Ansprechen auf die Lösung zu 0,25% nicht ausreichend ist.
Kinder: Studien an Kindern wurden nicht durchgeführt.
Timolol ist nicht zur Anwendung bei Früh- und Neugeborenen empfohlen.
Die systemische Resorption kann durch nasolacrimalen Verschluß oder Lidschluß für die Dauer von 3 Minuten reduziert werden. Es kann dadurch zu einer Abnahme der systemischen Nebenwirkungen und zu einer Zunahme der lokalen Wirksamkeit kommen.
Der Augeninnendruck sollte rund vier Wochen nach Behandlungsbeginn kontrolliert werden, da es einige Wochen dauern kann, bevor sich das Ansprechen auf Timolol stabilisiert hat. Wenn es sich dann zeigt, daß der intraokulare Druck auf einem zufriedenstellenden Niveau gehalten wird, kann bei vielen Patienten die Therapie mit einer Verabreichung pro Tag fortgesetzt werden.
Wenn notwendig, kann eine gleichzeitige Behandlung mit Miotika, Adrenalin, Prostaglandin-Analoga und/oder Carboanhydrasehemmern eingeleitet werden. Um bei Verwendung zusätzlicher Ophthalmika ein Auswaschen des Wirkstoffs/der Wirkstoffe zu verhindern, ist zwischen den einzelnen Anwendungen eine Pause von mindestens 5 Minuten erforderlich.
Umstellung von anderen lokal verabreichten Betablockern: Die bisherige Medikation nach der letzten Tagesdosis absetzen und die Behandlung mit Timolol “Novartis” 0,25%-Augentropfen am nächsten Tag mit 2mal täglich einem Tropfen in jedes erkrankte Auge beginnen.
Umstellung von einem einzigen Antiglaukommittel, bei dem es sich nicht um einen topischen Betablocker handelt: Das bisherige Präparat beibehalten und zusätzlich 1 Tropfen Timolol “Novartis” 0,25%-Augentropfen 2mal täglich in jedes erkrankte Auge applizieren. Am nächsten Tag das vorherige Medikament vollkommen absetzen und Timolol “Novartis” 0,25%-Augentropfen weitergeben.
Gegenanzeigen
Timolol ist kontraindiziert bei:
– kardiogenem Schock;
– manifester Herzinsuffizienz;
– atrioventrikulärem Block 2. und 3. Grades;
– Sinusbradykardie;
– Bronchialasthma;
– Bronchialasthma oder schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung in der Vorgeschichte;
– schwerer allergischer Rhinitis und bronchialer Überempfindlichkeit;
– Hornhautdystrophien;
– Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder gegenüber anderen Betablockern oder einem der sonstigen Bestandteile.
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Wie andere lokal angewendete ophthalmologische Arzneimittel kann Timolol systemisch resorbiert werden. Es kann zu unerwünschten Reaktionen kommen, wie sie unter oralen Betablockern zu beobachten sind.
Timolol sollte bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, Prinzmetal-Angina, unbehandelten Phäochromozytom, metabolischer Azidose, schweren peripheren Durchblutungsstörungen (Raynaud-Krankheit) und Hypotonie mit Vorsicht verwendet werden.
Wie bei systemischen Betablockern sollte, wenn bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ein Absetzen der Augentropfen erforderlich ist, die Therapie ausschleichend beendet werden.
Betablocker können bestimmte Symptome bei Hyperthyreoidismus oder Hypoglykämie maskieren und nach plötzlichen Absetzen zu einer akuten Verschlechterung der Symptomatik führen. Bei Dialysepatienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion trat unter Behandlung mit Timolol eine ausgeprägte Hypotonie auf.
Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Timolol bei Früh- und Neugeborenen ist nicht erwiesen.
Die gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern sollte vermieden werden.
Es sind Fälle respiratorischer und kardialer Reaktionen, darunter Todesfälle infolge Bronchospasmus bei Asthmapatienten, und selten Todesfälle im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz mitgeteilt worden.
Risiko anaphylaktischer Reaktionen: Während der Behandlung mit Betablockern können Patienten mit einer Atopie oder mit einer schweren anaphylaktischen Reaktion auf eine Vielfalt von Allergenen in der Anamnese 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.
Diese Formulierung der Timolol “Novartis” 0,25%-Augentropfen enthält als Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid, das Reizungen am Auge verursachen und weiche Kontaktlinsen entfärben kann. Timolol 0,25%-Augentropfen sollten nicht während des Tragens dieser Linsen verabreicht werden. Die Linsen sollten vor der Applikation der Tropfen herausgenommen und frühestens 15 Minuten nach dem Einträufeln wieder eingesetzt werden.
Wie bei jeder Glaukombehandlung wird eine regelmäßige Kontrolle des Augeninnendruckes und der Kornea empfohlen.
Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
Obgleich Timolol alleine nur eine geringe oder keine Wirkung auf die Pupillengröße hat, ist gelegentlich über Mydriasis berichtet worden, wenn Timolol zusammen mit Adrenalin gegeben wurde. Begleitmedikation mit Miotika, Adrenalin, Prostaglandinanaloga und / oder Carboanhydrasehemmern kann eine zusätzliche Senkung des Augeninnendrucks verursachen.
Die Wirkung auf den Augeninnendruck oder die bekannten Effekte der systemischen Betablockade können verstärkt sein, wenn Timolol “Novartis” 0,25%-Augentropfen Patienten verabreicht wird, die bereits einen oralen Betablocker erhalten. Das Anspechen dieser Patienten ist engmaschig zu überwachen.
Da Timolol systemisch resorbiert werden kann, ist das Auftreten der folgenden Wechselwirkungen, die unter oralen Betablockern beobachtet werden, möglich:
Calciumantagonisten (Verapamil und zu einem geringeren Ausmaß Diltiazem), Katecholaminspeicher-entleerende Arzneimittel, Betablocker: Hypotension und / oder ausgeprägte Bradykardie.
Digitalisglykoside, Parasympathomimetika: die Kombination mit Betablockern kann die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit verlängern.
Clonidin: Betablocker erhöhen das Risiko einer “Rebound-Hypertonie”.
Antiarrhythmika der Klasse I (z.B. Disopyramid, Chinidin) und Amiodaron: können eine potenzierende Wirkung auf die atriale Überleitungszeit haben und eine negativ inotrope Wirkung auslösen.
Insulin und orale Antidiabetika: es kann zu einer Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung kommen und die betaadrenerge Blockade kann das Auftreten der Anzeichen einer Hypoglykämie (Tachykardie) verhindern.
Anästhetika: Abschwächung der reflektorischen Tachykardie und Erhöhung des Hypotonierisikos. Der Anästhesist sollte davon informiert werden, wenn der Patient Timolol anwendet.
Cimetidin, Hydralazin und Alkohol: können zu erhöhten Timolol-Plasmaspiegeln führen.
Schwangerschaft und Stillzeit
Timolol “Novartis” 0,25%-Augentropfen sind an schwangeren Frauen nicht untersucht worden. Überdies kann es zu unerwünschten Wirkungen (insbesondere Hypoglykämie und Bradykardie) beim Foetus und beim Neugeborenen kommen. Beim Neugeborenen besteht während der postnatalen Periode ein erhöhtes Risko für kardiale und pulmonale Komplikationen. Timolol sollte daher während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen klar überwiegt.
Timolol kann systemisch resorbiert und in die Muttermilch ausgeschieden werden. Da es zum Auftreten schwerer Nebenwirkungen beim Säugling der stillenden Mutter kommen kann, sollte vor Beginn der Behandlung mit Timolol Augentropfen abgestillt werden.
Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
Es gibt keine Untersuchungen über die Wirkung von Timolol auf die Verkehrstüchtigkeit. Durch mögliche Nebenwirkungen wie verschwommenes Sehen, Schwindel oder Müdigkeit kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.
Nebenwirkungen
Sinnesorgane: Trockene Augen, Anzeichen und Symptome einer Augenreizung einschließlich Konjunktivitis, Blepharitis, Keratitis und verminderte Hornhautempfindlichkeit. Sehstörungen wie Refraktionsveränderungen (in manchen Fällen infolge des Absetzens der Miotika-Behandlung), Diplopie, Ptosis und Tinnitus.
Herz und Kreislauf: Bradykardie, eine verlangsamte AV-Überleitung oder Verstärkung eines bestehenden AV-Blocks, Hypotonie, Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Synkopen, zerebrovaskuläre Ereignisse, Cerebralischämie, Herzklopfen, Raynaud-Krankheit, Claudicatio.
Atemwege: Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit vorbestehender bronchospastischer Erkrankung), Ateminsuffizienz, Dyspnoe und Husten.
Allgemeinsymptome: Müdigkeit, Kopfschmerzen, Asthenie, Brustschmerzen.
Haut: Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich lokalisierter und generalisierter Rash und Urtikaria, Alopezie, psoriasisähnliche Hautveränderungen oder eine Verschlimmerung einer bestehenden Psoriasis.
Zentrales Nervensystem: Schwindel, Depression, Zunahme der objektiven und subjektiven Symptome einer Myasthenia gravis, Parästhesien, Alpträume und Schlaflosigkeit.
Verdauungsapparat: Übelkeit, Diarrhoe, Dyspepsie und Mundtrockenheit.
Immunologisch: systemischer Lupus erythematosus.
Urogenitaltrakt: Abnahme der Libido, Penisfibromatose.

Ursächlicher Zusammenhang unbekannt: Die folgenden unerwünschten Wirkungen sind mitgeteilt worden, ein kausaler Zusammenhang mit Timolol ist jedoch nicht nachgewiesen worden; zystoides Makulaödem bei Aphakie, Nasenverstopfung, Anorexie, ZNS-Wirkungen (u.a. Verwirrtheit, Halluzinationen, Angst, Desorientiertheit, Nervosität, Somnolenz und andere psychiatrische Störungen), Hypertonie und retroperitoneale Fibrose. Die unter oralem Timolol-Maleat beobachteten unerwünschten Wirkungen können auch bei lokaler Anwendung von Timolol auftreten.

Überdosierung
Es stehen keine spezifischen Daten zur Verfügung. Die nach Überdosierung eines Betarezeptorblockers am häufigsten zu erwartenden objektiven und subjektiven Symptome sind: symptomatische Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus und akutes Herzversagen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen und generalisierte Krampfanfälle. Im Fall einer Überdosierung sind die folgenden Maßnahmen in Betracht zu ziehen:
1. Kontrolle und gegebenenfalls Korrektur der Vitalparameter.
2. Verabreichung von Aktivkohle, wenn das Präparat oral eingenommen wurde. Studien haben gezeigt, dass Timolol nicht durch Hämodialyse entfernt werden kann.
3. Symptomatische Bradykardie: Atropinsulfat 0,25 – 2 mg intravenös, sollte zur Einleitung einer Vagusblockade angewendet werden. Bei anhaltender Bradykardie empfiehlt sich die vorsichtige intravenöse Gabe von Isoprenalinhydrochlorid. In refraktären Fällen ist der Einsatz eines Herzschrittmachers zu erwägen.
4. Hypotonie: Es sollte ein sympathikomimetisches, blutdrucksenkendes Medikament wie Dopamin, Dobutamin oder Noradrenalin verabreicht werden. In refraktären Fällen hat sich die Anwendung von Glukagon als nützlich erwiesen.
5. Bronchospasmus: Es sollte Isoprenalinhydrochlorid verabreicht werden. Die zusätzliche Therapie mit Aminophyllin kann in Betracht gezogen werden.
6. Akutes Herzversagen: Die herkömmliche Therapie mit Digitalis, Diuretika und Sauerstoff ist sofort einzuleiten. In refraktären Fällen wird die intravenöse Gabe von Aminophyllin empfohlen. Wenn notwendig, kann anschließend Glukagon verabreicht werden, das sich als nützlich erwiesen hat.
7. Herzblock (zweiten und dritten Grades): Anwendung von Isoprenalinhydrochlorid oder eines Schrittmachers.

PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Glaukommittel und Miotika; Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten
ATC-Code: S01ED01
Timolol ist ein nichtselektiver Betarezeptorenblocker, der keine signifikante sympathikomimetische Eigenwirkung sowie keine direkte kardiodepressive oder lokalanästhetische (membranstabilisierende) Wirkung aufweist. Bei Lokalanwendung am Auge senkt es sowohl den erhöhten als auch den normalen intraokularen Druck. Obwohl der genaue Wirkungsmechanismus noch unbekannt ist, wird angenommen, daß Timolol in erster Linie die Kammerwasserproduktion vermindert. Es könnte auch zu einer geringfügigeren Wirkung auf den Kammerwasserabfluß kommen.
Anders als Miotika senkt Timolol den Augeninnendruck ohne oder mit nur geringer Beeinflussung der Pupillengröße oder der Sehschärfe infolge erhöhter Akkommodation. Daher kommt es weder zu verschwommen sehen noch zu Nachtblindheit wie bei der Anwendung von Miotika. Des weiteren wird bei Patienten mit einem Katarakt (grauem Star) die Unfähigkeit, bei verengter Pupille an der Linsentrübung vorbeizusehen, vermieden.
In der Regel ist der Beginn der Augeninnendrucksenkung innerhalb der ersten 30 Minuten nach der okulären Verabreichung einer Einzeldosis Timolol nachweisbar. Die maximale Wirkung tritt für gewöhnlich innerhalb von 1 – 2 Stunden ein, eine signifikante Senkung des intraokulären Drucks kann nach einer Einzeldosis bis zu 24 Stunden lang erhalten bleiben.

Pharmakokinetische Eigenschaften
Nach lokaler Applikation wird Timolol über die Kornea ins Kammerwasser resorbiert aber auch systemisch über die Gefäße der Konjunktiva und nach dem Durchfluß durch den Tränengang über die Nasenschleimhaut aufgenommen.
In einer Studie zur Plasmakonzentration an 6 Probanden wurde die systemische Aufnahme nach 2mal täglicher topischer Verabreichung einer ophthalmologischen 0,5%igen Timololmaleat-Lösung bestimmt. Der Mittelwert der Plasmakonzentration nach der morgendlich verabreichten Dosis betrug 0,46 ng/ml und nach der Dosis am Nachmittag 0,35 ng/ml.

Präklinische Daten zur Sicherheit
Präklinische Daten zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität zeigten keine Ergebnisse, die eine besondere Gefährdung des Menschen annehmen lassen.

PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

Sonstige Bestandteile
Benzalkoniumchlorid, Dinatriumphosphat-Dodecahydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke.

Inkompatibilitäten
Zur Verwendung in Zusammenhang mit weichen Kontaktlinsen siehe Abschnitt Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Dauer der Haltbarkeit
24 Monate. Nach Anbruch 4 Wochen.

Besondere Lagerungshinweise
Im Überkarton aufbewahren.

Art und Inhalt des Behältnisses
Das Behältnis ist ein durchsichtiges LDPE-Fläschchen mit einem LDPE-Tropfer und einem HDPE-Verschluß mit integriertem Sicherheitsring. Ein Fläschchen enthält 5 ml.

Hinweise für die Handhabung
Das Behältnis bleibt steril, bis der Originalverschluß geöffnet wird. Zur Vermeidung einer Kontamination mit Keimen soll der Kontakt des Tropfers mit anderen Oberflächen vermieden werden. Reste des Inhalts, die 4 Wochen nach Anbruch in der Flasche verblieben sind, sind wegzuwerfen.

Zulassungsinhaber: Novartis Pharma, Wien.
Zulassungsnummer: 1–22984
Zulassung / Verlängerung:
26. April 1999 / 28. Oktober 2003.
Stand der Information: Dezember 2006.
Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig.