



**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

Timolol 0,1 % AT - 1 A Pharma®  
 Timolol 0,25 % AT - 1 A Pharma®  
 Timolol 0,5 % AT - 1 A Pharma®

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

*Timolol 0,1 % AT - 1 A Pharma*  
 1 ml Augentropfen enthält 1,37 mg Timololmaleat (Ph.Eur.), entsprechend 1 mg Timolol.

*Timolol 0,25 % AT - 1 A Pharma*  
 1 ml Augentropfen enthält 3,4 mg Timololmaleat, entsprechend 2,5 mg Timolol.

*Timolol 0,5 % AT - 1 A Pharma*  
 1 ml Augentropfen enthält 6,8 mg Timololmaleat, entsprechend 5 mg Timolol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Benzalkoniumchlorid und Phosphate

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Augentropfen  
*Timolol 0,1 % AT - 1 A Pharma*  
 klare, farblose Lösung

*Timolol 0,25 %/-0,5 % AT - 1 A Pharma*  
 klare, farblose bis hellgelbe Lösung

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

- erhöhter Augeninnendruck (okuläre Hypertension)
- Grüner Star (chronisches Offenwinkelglaukom)
- Grüner Star nach Linsenentfernung (Aphakieglaukom)
- kindliches Glaukom, wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichen

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

**Dosierung**

Erwachsene

Je nach Höhe des intraokularen Drucks beginnt die Therapie mit 2-mal täglich 1 Tropfen.

Bei konstanter Einstellung auf das angestrebte Niveau kann der Versuch gemacht werden, die Dosierung auf 1-mal täglich 1 Tropfen zu reduzieren, wobei der intraokulare Druck regelmäßig zu kontrollieren ist.

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 Druckerhöhung. Eine regelmäßige Druckkontrolle ist daher besonders in den ersten Tagen nach Ansetzen von Timolol-Augentropfen wichtig.

Bei oraler Gabe von Betarezeptorenblockern 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 Betarezeptorenblockern, so ist der zusätzliche Effekt topisch verabreichter Mittel allerdings meist geringer.

Bei Patienten mit stark pigmentierter Iris kann die Drucksenkung verzögert oder abgeschwächt eintreten.

**Art und Dauer der Anwendung**

Timolol - 1 A Pharma wird in den Bindehautsack eingetropt und ist für die Dauertherapie vorgesehen.

Die systemische Resorption kann durch nasolakrimale Okklusion für etwa 2 Minuten oder Schließen der Augenlider für 2 Minuten reduziert werden. Dies kann zur Herabsetzung der systemischen Nebenwirkungen und einer Steigerung der lokalen Wirkung führen.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund begrenzter Daten wird die Anwendung von Timolol bei primär kongenitalem Glaukom und primär juvenilem Glaukom wie folgt empfohlen:

- als Übergangstherapie bis hin zu geeigneten chirurgischen Maßnahmen, oder
- als Überbrückungstherapie im Falle eines fehlgeschlagenen chirurgischen Eingriffs, um weitere Möglichkeiten einer Therapie abzuwägen.

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

Timolol - 1 A Pharma wird in den Bindehautsack eingetropt.

Um mögliche Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte nur 1 Tropfen pro Dosierungszeitpunkt verabreicht werden.

Die systemische Resorption kann durch die Anwendung von nasolakrimale Okklusion und das 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**

- 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
- Sinusbradycardie, Sick-Sinus-Syndrom, SA-Block, AV-Block zweiten oder dritten Grades 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 von Timolol können die gleichen kardiovaskulären und pulmonalen Nebenwirkungen sowie andere Nebenwirkungen auftreten, wie bei systemischen Beta-blockern. Nach topischer Anwendung am Auge ist die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen geringer als nach systemischer Anwendung.

Zur Senkung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.



Bei Engwinkelglaukom liegt das unmittelbare Therapieziel in einer Öffnung des Winkels mittels Engstellung der Pupille durch ein Miotikum. Timolol hat kaum oder überhaupt keinen Einfluss auf die Pupille. Wenn Timolol - 1 A Pharma daher zur Augeninnendrucksenkung bei Engwinkelglaukom eingesetzt wird, so sollte es in Kombination mit einem Miotikum und nicht allein verabreicht werden.

Für Patienten mit nächtlicher Druckerhöhung sind Timolol-Augentropfen nicht geeignet.

#### Herzerkrankungen

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) und Hypotonie sollte die antihypertensive 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.

#### Gefäßerkrankungen

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

Aufgrund des potenziellen Einflusses von Betarezeptorenblockern auf Blutdruck und Puls ist Vorsicht bei Patienten mit zerebraler Insuffizienz angezeigt. Sollten sich nach Aufnahme der Behandlung mit Timolol - 1 A Pharma Hinweise auf eine verminderte Hirndurchblutung ergeben, so ist eine alternative Therapie zu erwägen.

#### Atemwegserkrankungen

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

Timolol 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 Beta-

blocker mit Vorsicht angewendet werden, da diese die Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können.

#### Hyperthyreoidismus

Betablocker können auch Anzeichen von Hyperthyreoidismus maskieren.

#### Hornhauterkrankungen

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

#### Weitere 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 lokalen Betablockern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Anaphylaktische Reaktionen

Während der Behandlung mit Betablockern können Patienten mit Atopie oder schweren anaphylaktischen Reaktionen auf verschiedene Allergene in der Anamnese heftiger auf die wiederholte Gabe gegenüber solchen Allergenen reagieren. Diese Patienten sprechen möglicherweise nicht auf die übliche Adrenalinlösung zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen an.

#### Aderhautabhebung

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

#### Anästhesie

Betablocker-haltige Ophthalmika können den systemischen beta-agonistischen Effekt blockieren, z. B. von Adrenalin. Der Anästhesist sollte über die Behandlung mit Timolol informiert sein.

#### Muskelschwäche/Myasthenia gravis

Bei Patienten mit Muskelschwäche wurde unter Betarezeptorenblockade von einer verstärkten Muskelschwäche im Sinne myasthenischer Symptome wie Diplopie, Ptosis und allgemeiner Schwäche berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

#### 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.

#### Hinweise

Die Anwendung von Timolol - 1 A Pharma kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung des Arzneimittels Timolol - 1 A Pharma zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

#### Kontaktlinsen

Timolol - 1 A Pharma enthält 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 von Timolol - 1 A Pharma zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.

#### 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.

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.

Gelegentlich wurde über Mydriasis als Folge der gleichzeitigen Anwendung ophthalmischer Betablocker und Adrenalin (Epinephrin) berichtet.

Die augendrucksenkende Wirkung von Timolol wird durch die Gabe von adrenalin- oder pilocarpinhalten Augentropfen verstärkt.



**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Fertilität**

Es gibt keine Daten über die Auswirkungen von Timolol-Augentropfen auf die humane Fertilität.

**Schwangerschaft**

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Timolol bei Schwangeren vor. Aus epidemiologischen Studien ergaben sich keine Hinweise auf missbildende Wirkungen; es besteht 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.

Timolol sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Wird Timolol - 1 A Pharma bis zur Geburt verabreicht, sollte das Neugeborene während der ersten Lebenstage sorgfältig überwacht werden.

Zur Verminderung der systemischen Resorption siehe Abschnitt 4.2.

**Stillzeit**

Betablocker gehen in die Muttermilch über und können beim gestillten Säugling schwere unerwünschte Wirkungen hervorrufen.

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

Vorübergehendes Verschwommensehen und andere Sehstörungen können die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen oder am Straßenverkehr teilzunehmen, beeinträchtigen. Falls es nach dem Eintropfen zu verschwommenem Sehen kommt, ist der Patient dazu anzuhalten, zu warten, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist, bevor er am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient.

**4.8 Nebenwirkungen**

Folgende Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien mit Timolol-Augentropfen berichtet und nach folgender Konvention klassifiziert:

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)

Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Nebenwirkungen siehe **Tabelle 1 und 2** auf **Seite 4**.

**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  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

**Symptome einer Überdosierung**

Im Falle einer versehentlichen Einnahme können Symptome einer Betablockade wie Bradykardie, Bronchospasmus oder Herzstillstand auftreten.

**Therapie bei Überdosierung**

Neben allgemeinen Maßnahmen müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und gegebenenfalls korrigiert werden.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmikum, Glaukoomittel, Betarezeptorenblocker

ATC-Code: S01ED01

Timolol ist ein nicht-selektiver Betarezeptorenblocker ohne nennenswerte sympathomimetische Eigenwirkung oder lokal-anästhetische (membranstabilisierende) Eigenschaften.

Timolol hemmt sowohl die Beta<sub>1</sub>-Rezeptoren, die vorwiegend am Herzmuskel lokalisiert sind, als auch die Beta<sub>2</sub>-Rezeptoren. Der stimulierende Effekt der Katecholamine auf das Herz wird durch Timolol reduziert. Als Folge werden die Erregungsleitung am AV-Knoten verlangsamt und die Herzfrequenz sowie 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-haltige Augentropfen senken sowohl den erhöhten als auch den normalen Augeninnendruck.

Der genaue Wirkungsmechanismus, über den Timolol den Augeninnendruck senkt, ist bisher nicht bekannt. Eine fluorimetrische 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.

**Kinder und Jugendliche**

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

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

**Kammerwasserspiegel**

Bei Kaninchen wurden maximale Kammerwasserspiegel von 461 ng/100 mg 60 Minuten nach Gabe von 1 Tropfen



**Tabelle 1:** Nebenwirkungen aus klinischen Studien

System-Organklasse	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Nicht bekannt:</i> systemischer Lupus erythematoses
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Selten:</i> Depression
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Gelegentlich:</i> Kopfschmerzen <i>Selten:</i> zerebrale Ischämie, Benommenheit, Migräne
Augenerkrankungen	<i>Häufig:</i> Sehstörungen (Verschwommensehen), Augenschmerzen, Reizerscheinungen an den Augen wie Brennen und Stechen, okulare Beschwerden, okulare Hyperämie <i>Gelegentlich:</i> Hornhauterosion, Keratitis punctata, Keratitis, Iritis, Konjunktivitis, Blepharitis, verminderte Sehschärfe, Photophobie, Trockenheitsgefühl der Augen, verstärkte Tränensekretion, Augenausfluss, Juckreiz des Auges, Lidrandverkrustung, Entzündung der vorderen Augenkammer, Augenlidödem, konjunktivale Hyperämie <i>Selten:</i> Uveitis, Diplopie, Asthenopie, Ekzem der Augenlider, Erythem am Augenlid, Pruritus des Augenlids, konjunktivales Ödem, Pigmentierung der Hornhaut <i>Sehr selten:</i> Fälle von Hornhautkalkifizierungen unter der Therapie mit phosphathaltigen Augentropfen bei Patienten mit ausgeprägten Hornhautdefekten <i>Nicht bekannt:</i> herabgesetzte Hornhautsensibilität
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<i>Nicht bekannt:</i> Tinnitus
Herzerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Bradykardie <i>Selten:</i> Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Hypotonie <i>Selten:</i> erhöhter Blutdruck, periphere Ödeme, kalte Hände und Füße <i>Nicht bekannt:</i> Claudicatio
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Gelegentlich:</i> Asthma, Bronchitis, Dyspnoe <i>Selten:</i> chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Bronchospasmen (besonders bei Patienten mit vorbestehenden bronchospastischen Erkrankungen), Husten, Keuchen, verstopfte Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Gelegentlich:</i> Dysgeusie <i>Selten:</i> Dyspepsie, Bauchschmerzen, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Selten:</i> Schwellung im Gesicht, Erythem
Endokrine Erkrankungen	<i>Nicht bekannt:</i> Verdeckung hypoglykämischer Symptome bei insulinabhängigen Diabetikern
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Gelegentlich:</i> Müdigkeit <i>Selten:</i> Asthenie, Schmerzen im Brustraum

Weitere Nebenwirkungen, die nach Markteinführung von Timolol und anderen ophthalmischen Betablockern berichtet wurden, sind im Folgenden aufgeführt. Die Häufigkeit ist auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar. Innerhalb jeder Organklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

**Tabelle 2:** Nebenwirkungen nach Markteinführung von Timolol und von anderen ophthalmischen Betablockern

System-Organklasse	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Überempfindlichkeit, Pruritus, anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie, Gedächtnisverlust, Alpträume
Erkrankungen des Nervensystems	zerebrovaskulärer Insult, Synkope, Parästhesie, Schwindel, Zunahme von Zeichen und Symptomen einer Myasthenia gravis
Augenerkrankungen	Aderhautabhebung nach Filtrationsoperationen, Ptosis des Augenlids
Herzerkrankungen	Herzstillstand, AV-Block (komplett, geringgradig oder verschlechtert), kongestive Herzinsuffizienz (Verschlechterung), Arrhythmie, Palpitationen, dekompensierte Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	Raynaud-Phänomen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria, Psoriasis oder Verschlechterung einer Psoriasis, lokalisierter und generalisierter Hautausschlag, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthropathie, Myalgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	sexuelle Dysfunktion, Abnahme der Libido



Timolol 1,0 % gemessen. Beim Menschen betragen die Kammerwasserspiegel von Timolol in der ersten und zweiten 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 <sup>14</sup>C-markierten Timolols wurden beim Kaninchenauge in den verschiedenen okulären Geweben maximale Radioaktivitäten nach 15-60 Minuten erreicht. In Hornhaut, Nickhaut und Iris/Ziliarkörper wurden Radioaktivitäten entsprechend 1-10 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 (< 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 %iger Timolol-Augentropfen 34 ng/ml.

#### Kinder und Jugendliche

Wie aus Daten bei Erwachsenen ersichtlich, passieren 80 % jedes Augentropfens den Nasolakrimalgang, wo es rasch in den systemischen Kreislauf über die Nasenschleimhaut, Bindehaut, den Nasolakrimalgang, Oropharynx und Magen-Darmtrakt, oder über die Haut durch überlaufende Tränen absorbiert wird.

Aufgrund der Tatsache, dass das Blutvolumen bei Kindern kleiner als bei Erwachsenen ist, müssen höhere Konzentrationen im Blutkreislauf bedacht werden.

Des Weiteren haben Neugeborene unreife Metabolisierungswege, welche in einer Erhöhung der Eliminationshalbwertszeit und Steigerung der Nebenwirkungen resultieren können.

Begrenzte Daten zeigen auf, dass Plasma-Timolol-Konzentrationen bei Kindern nach 0,25 %igen Augentropfen deutlich die Erwachsenenkonzentrationen nach 0,5 %igen Augentropfen, besonders bei Kleinkindern, übersteigen. Es wird angenommen, dass dies das Risiko möglicher Nebenwirkungen wie Bronchospasmus und Bradykardie erhöht.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9 „Überdosierung“

#### Chronische 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.

#### Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Eine ausführliche Mutagenitätsprüfung liegt nicht vor. Bisherige Tests verliefen negativ. Während einer Zweijahresstudie mit oral verabreichtem Timololmaleat an Ratten kam es zu einem statistisch signifikanten Anstieg ( $p \leq 0,05$ ) der Häufigkeit von Phäochromozytomen der Nebenniere bei männlichen Ratten, die eine 300-fach höhere Dosis erhalten hatten als die empfohlene orale Maximaldosis beim Menschen (1 mg/kg/Tag). Bei Ratten, die eine 25- bis 100-fache Dosis der empfohlenen oralen Maximaldosis beim Menschen erhalten hatten, traten derartige Veränderungen nicht auf.

In einer bei 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 Mamma unter einer Dosis von 500 mg/kg/Tag auf. Man brachte dies in Zusammenhang mit den Serumprolaktinspiegeln, die bei weiblichen Mäusen

unter 500 mg Timolol/kg/Tag, aber nicht unter 5 oder 50 mg/kg/Tag, festgestellt wurden.

Ein zunehmendes Auftreten von Adenokarzinomen der Mamma bei Nagern wurde mit der Anwendung verschiedener Präparate, die den Serumprolaktinspiegel erhöhen, in Verbindung gebracht. Bei erwachsenen Frauen wurden unter oralen Timololmaleat-Dosen von 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 ( $p \leq 0,05$ ) der allgemeinen Neoplasmahäufigkeit.

#### Reproduktionstoxikologie

Reproduktions- und Fertilitätsstudien bei Ratten ergaben keine nachteilige Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität bei Dosen bis zum 150-fachen der empfohlenen oralen Maximaldosis beim Menschen.

Teratologische Untersuchungen mit Timolol bei Mäusen und Kaninchen mit Dosen von bis zu 50 mg/kg/Tag (das 50-fache der empfohlenen oralen Maximaldosis beim Menschen) zeigten keine Anzeichen für fetale Missbildungen. Obwohl bei 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 1000-fache der empfohlenen oralen Maximaldosis beim Menschen) erwiesen sich bei Mäusen als toxisch für die Muttertiere, was zu einer vermehrten Resorption der Feten führte. Dies wurde auch bei Kaninchen unter Dosen von bis zum 100-fachen der oralen Maximaldosis beim Menschen festgestellt, doch ergab sich hier keine eindeutige Toxizität für die Muttertiere.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

*Timolol 0,1 % AT - 1 A Pharma*

- Natriummonohydrogenphosphat-Decahydrat (Ph.Eur.)
- Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
- Wasser für Injektionszwecke
- Konservierungsmittel: 0,1 mg/ml Benzalkoniumchlorid

*Timolol 0,25 %/-0,5 % AT - 1 A Pharma*

- Natriummonohydrogenphosphat-Decahydrat (Ph.Eur.)
- Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
- Natriumhydroxid oder Salzsäure (zur pH-Einstellung)



- gereinigtes Wasser
- Konservierungsmittel: 0,1 mg/ml Benzalkoniumchlorid

#### 6.2 Inkompatibilitäten

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

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

##### Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch

*Timolol 0,1 % AT - 1 A Pharma*

Nach dem ersten Öffnen der Tropfflasche sind die Augentropfen höchstens 6 Wochen verwendbar.

*Timolol 0,25 %/-0,5 % AT - 1 A Pharma*

Nach dem ersten Öffnen der Tropfflasche sind die Augentropfen höchstens 28 Tage verwendbar.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

*Timolol 0,1 % AT - 1 A Pharma*

5-ml-LDPE-Tropfflasche mit einem Schraubverschluss aus HDPE

*Timolol 0,25 %/-0,5 % AT - 1 A Pharma*

5-ml-LDPE-Tropfflasche (DROP-TAINER) mit einem Schraubverschluss aus Polypropylen

Packungen mit 5 ml Lösung, 3x5 ml Lösung und 6x5 ml Lösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

#### 7. INHABER DER ZULASSUNGEN

1 A Pharma GmbH

Keltenring 1 + 3

82041 Oberhaching

Telefon: 089/6138825-0

Telefax: 089/6138825-65

E-Mail: medwiss@1apharma.com

#### 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Timolol 0,1 % AT - 1 A Pharma*

8984.00.00

*Timolol 0,25 % AT - 1 A Pharma*

8984.01.00

*Timolol 0,5 % AT - 1 A Pharma*

8984.02.00

#### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

*Datum der Erteilung der Zulassungen:*

06. November 1996

*Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:*

21. Dezember 2009

#### 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

#### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig