

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fotil sine 5 mg/ml + 20 mg/ml Augentropfen im Einzeldosisbehältnis

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Augentropfen im Einzeldosisbehältnis enthält 6,84 mg Timololmaleat entsprechend 5 mg Timolol und 20 mg Pilocarpinhydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen im Einzeldosisbehältnis.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung des erhöhten Augeninnendrucks bei Patienten mit primärem Weitwinkelglaukom, okulärer Hypertension oder Kapselhäutchenglaukom, wenn die Behandlung mit einem Betarezeptorenblocker oder Pilocarpin allein nicht ausreichend und eine Kombinationstherapie erforderlich ist.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung ist ein Tropfen Fotil sine Augentropfen zweimal täglich in den Bindehautsack des/der betroffenen Auges/n.

Bei einigen Patienten können einige Wochen vergehen, bis sich die drucksenkende Wirkung von Fotil sine Augentropfen stabilisiert. Daher sollte zur Beurteilung der Wirksamkeit ungefähr 2 bis 4 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Fotil sine Augentropfen eine Bestimmung des Augeninnendrucks durchgeführt werden.

Bei Dosierungen von mehr als einem Tropfen Fotil sine Augentropfen zweimal täglich wird keine weitere Senkung des Augeninnendrucks erwartet.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Fotil sine Augentropfen werden nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Art der Anwendung

Die Behandlung mit Fotil sine Augentropfen sollte durch einen Augenarzt eingeleitet werden.

Beachten Sie die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (4.4.), bevor die Therapie begonnen wird.

Andere Mittel, die zur Glaukomtherapie eingesetzt werden, sollten bei Beginn einer Behandlung mit Fotil sine Augentropfen abgesetzt werden.

Die systemische Resorption kann durch Schließen der Augenlider für 1–2 Minuten oder durch nasolakrimale Okklusion verringert werden. Dies kann eine Verringerung der systemischen Nebenwirkungen und eine Steigerung der lokalen Wirkung zur Folge haben.

4.3 Gegenanzeigen

Fotil sine ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- allergischer Rhinitis
- anteriorer Uveitis
- Abrasio corneae
- Hornhautdystrophien
- einigen Formen des Sekundärglaukoms/Pupillarblockglaukoms
- Augenerkrankungen, bei denen eine Miosis vermieden werden muss
- AV-Block zweiten und dritten Grades
- dekompensierter Herzinsuffizienz
- kardiogenem Schock
- Sinusbradykardie
- schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung
- bestehendem oder anamnestisch bekanntem Bronchialasthma
- bronchialer Hyperreagibilität
- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fotil sine Augentropfen bei Kindern wurde noch nicht ausreichend in kontrollierten Studien untersucht.

Vor Beginn der Therapie mit Fotil sine Augentropfen sollte eine sorgfältige Untersuchung des Augenhintergrundes durchgeführt werden, um bereits existierende Netzhauterkrankungen oder das Risiko einer Netzhautablösung auszuschließen.

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Netzhautablösung oder bei jüngeren Patienten mit Myopie sollten Fotil sine Augentropfen mit besonderer Vorsicht angewandt werden.

Patienten, die orale Betarezeptorenblocker einnehmen und Fotil sine Augentropfen anwenden, sollten hinsichtlich potentieller additiver Wirkungen entweder auf den Augeninnendruck oder auf die bei Betarezeptorenblockern bekannten systemischen Erscheinungen hin überwacht werden. Die Patienten sollten Fotil sine Augentropfen nicht gleichzeitig mit anderen ophthalmischen Betarezeptorenblockern anwenden.

Bei Patienten mit Ulkus oder Stenose im Gastrointestinal- oder Harntrakt, oder cerebrovaskulärer Insuffizienz sollten Fotil sine Augentropfen mit Vorsicht angewandt werden. Falls nach Behandlungsbeginn mit Fotil sine Augentropfen Anzeichen oder Symptome sichtbar werden, die auf eine verringerte Hirndurchblutung hinweisen, sollte eine Alternativbehandlung in Betracht gezogen werden. Über eine Verstärkung der mit bestimmten myasthenischen Symptomen (z.B. Diplopie, Ptosis und allgemeine Schwäche) einhergehenden Muskeler schlaffung durch Betarezeptorenblocker wurde selten berichtet. Wie bei der Anwendung anderer Glaukommittel kann es zu einem verringerten Ansprechen auf Fotil sine Augentropfen nach einer längeren (über Jahre währenden) Behandlung kommen. Die Behandlung mit Betarezeptorenblockern kann anaphylaktische Reaktionen verstärken. Es ist möglich, dass Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen dann nicht auf die üblichen Dosierungen von Adrenalin ansprechen.

Die Notwendigkeit oder die Präferenz, Beta-blocker vor größeren Operationen abzusetzen, wird kontrovers gesehen. Eine Blockade der Betarezeptoren beeinträchtigt die Fähigkeit des Herzens auf beta-adrenerg übertragene Reflexreize zu reagieren. Einige Patienten, die Betarezeptorenblocker erhielten, litten während der Anästhesie unter einer schweren protrahierten Hypotonie. Daher wird ein schrittweises Absetzen der Betablocker vor geplanten Operationen empfohlen.

Fotil sine Augentropfen im Einzeldosisbehältnis enthalten kein Konservierungsmittel und sind deshalb geeignet für Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Konservierungsmitteln oder für Patienten, die Kontaktlinsen tragen.

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

Bei folgenden Erkrankungen sollten Fotil sine Augentropfen nur mit großer Vorsicht angewendet werden:

- Herzinsuffizienz, Sinusknotensyndrom, Prinzmetal-Angina, schwerer peripherer Kreislaufstörung (Raynaud Syndrom), Hypotonie
- unbehandeltem Phäochromocytom
- metabolischer Azidose

Die Behandlung mit Betarezeptorenblockern kann bestimmte Symptome der Hyperthyreose und Hypoglykämie überdecken.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Patienten, die Catecholamin-abbauende Mittel wie Reserpin erhalten, empfiehlt sich aufgrund der möglichen kumulierenden Wirkungen, die zu Hypotonie und/oder ausgeprägter Bradykardie mit Schwindel, Synkopen oder orthostatischer Dysregulation führen können, eine verstärkte Beobachtung, wenn Fotil sine angewendet wird. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Fotil sine und Calciumantagonisten sollte aufgrund möglicher Störungen der AV-Überleitung, einem Linksventrikelversagen oder Hypotonie vorsichtig vorgegangen werden. Speziell bei Patienten mit beeinträchtigter Herzfunktion sollte die gleichzeitige Anwendung von Fotil sine und Calciumantagonisten vermieden werden. CYP2D6 Inhibitoren wie Quinidin und Cimetidine können den Plasmaspiegel von Timolol erhöhen.

Es ist nicht zu empfehlen, folgende Medikamente gleichzeitig mit Fotil sine Augentropfen anzuwenden: Amiodaron, halogenierte Inhalationsnarkotika, Antiarrhythmika (Propafenon und Antiarrhythmika der Klasse Ia), Baclofen, Clonidin und Lidocain.

Vorsicht ist geboten, wenn folgende Mittel gleichzeitig mit Fotil sine Augentropfen verabreicht werden: Insulin oder orale Antidiabetika (siehe Abschnitt 4.4.), jodhaltige Kontrastmittel, nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID), Antidepressiva, Corticosteroide, Mefloquin, depolarisierende Muskelrelaxantien, Antihistaminika, Pethidin, systemische Anticholinergica, Glykoside und Rauwolfia-Alkaloide. Fotil sine Augentropfen können

die Wirksamkeit von Sympathomimetika und curareähnlichen Mitteln hemmen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Timolol und Pilocarpin können nach der Anwendung von Fotil sine Augentropfen teilweise systemisch resorbiert werden. Wie aus Tierstudien hervorgeht, penetriert Timolol in die Plazenta. Zur Anwendung bei Schwangeren liegen noch keine ausreichenden Daten aus gut kontrollierten Studien vor. Fotil sine Augentropfen sollten daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Timolol geht in die Muttermilch über. Aufgrund der Möglichkeit ernster Nebenwirkungen beim Säugling muss unter Berücksichtigung der Wichtigkeit des Arzneimittels für die Mutter eine Entscheidung getroffen werden, ob abgestillt oder das Arzneimittel abgesetzt wird.

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

Fotil sine Augentropfen können einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Miosis beeinträchtigt im Allgemeinen die Dunkeladaption. Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, beim Fahren in der Dunkelheit und bei gefährlichen Tätigkeiten bei schwacher Beleuchtung besondere Vorsicht walten zu lassen. Nach der Anwendung von Fotil sine kann es zu kurzzeitigem Verschwommensehen kommen.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten der zu erwartenden lokalen Nebenwirkungen von Fotil sine Augentropfen können auf der Basis seiner pharmakologischen Wirkungen erklärt werden. Die häufigsten Nebenwirkungen von Fotil sine Augentropfen sind Brennen und Stechen im Auge nach Applikation des Arzneimittels. Fotil sine Augentropfen sind im Allgemeinen gut verträglich. Das Arzneimittel wird allerdings systemisch resorbiert. Die gleichen Nebenwirkungen, die bei systemischer Verabreichung von Betarezeptorenblockern beobachtet wurden, können auch bei lokaler Anwendung auftreten.

Augenerkrankungen

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Pilocarpin: vorübergehendes Stechen, Brennen, Verschwommensehen, Tränenfluss, Ziliarmuskelspasmus, Kongestion konjunktivaler Gefäße, Augenschmerz, Juckreiz, Reizung, temporale und supraorbitale Kopfschmerzen, verringerte Sehschärfe bei schwacher Beleuchtung (verursacht durch Miosis, insbesondere bei Kataraktpatienten), induzierte Myopie oder Akkommodationsstörung

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Timolol: Hornhautanästhesie, Keratitis punctata superficialis

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Pilocarpin: Netzhautablösung, Glaskörperhämorrhagie, Irisrigidität, Iriszysten, Vasodilatation der Irisgefäße, Lidkontraktionen, Ab-

flachung der Vorderkammer, reversible Linsentrübung (bei Langzeitanwendung von Pilocarpin)

Timolol: trockenes Auge, Blepharokonjunktivitis, Störungen des Gesichtsfelds, Diplopie, Ptosis

Herzerkrankungen

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Pilocarpin: Blutdruckabfall

Timolol: Bradykardie

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Timolol: kongestive Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Hypotonie, verminderte periphere und cerebrale Durchblutung

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Timolol: Depression

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Timolol: Halluzinationen, Angstzustände, Alpträume, Asthenie, Schwindel, Verwirrung

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Timolol: Dyspnoe

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Timolol: Bronchospasmen (speziell bei Patienten mit Asthma und Herzinsuffizienz), Nasenverstopfung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Pilocarpin: Übelkeit

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Pilocarpin: Erbrechen, erhöhter Speichelfluss, Durchfall

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Überempfindlichkeitsreaktionen: Exanthem, Urtikaria, Haarausfall

Allgemeine Erkrankungen

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Timolol: Kopfschmerzen

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Timolol: Müdigkeit

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Pilocarpin: Schwitzen

Bei langfristiger Anwendung zur Glaukomentherapie kann es zur Resistenzentwicklung gegen Pilocarpin und Timolol am erkrankten Auge kommen.

4.9 Überdosierung

Die Arzneimitteldosis, die unerwünschte Wirkungen verursacht, ist individuell sehr verschieden. Als Überdosierung von Fotil sine Augentropfen können bei älteren Glaukompatienten, bei denen keine relativen Kontraindikationen gegenüber Fotil sine Augentropfen bestehen, ca. 10 gleichzeitig verabreichte Augentropfen betrachtet werden.

Die typischen lokalen unerwünschten Wirkungen, wie in Punkt 4.8. beschrieben, können bei einer Überdosierung von Fotil sine Augentropfen auftreten. Die üblichen Anzeichen und Symptome, die bei einer Überdosierung eines systemischen Betarezepto-

renblockers und eines Parasympathomimetikums erwartet werden, sind Kopfschmerzen, Schwitzen, erhöhter Speichelfluss, Übelkeit, Tränenfluss, Hyperämie, Bradykardie, Hypotonie, Schwindelgefühl, Verwirrung, Dyspnoe, Bronchospasmus, allgemeine Konvulsionen und akutes Herzversagen.

Die Behandlung einer Überdosierung ist symptomatisch und unterstützend. Spülen oder Baden des Auges direkt nach der Überdosierung kann hilfreich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Parasympathomimetika
ATC Code: S01EB51

Pilocarpin ist ein Parasympathomimetikum mit den muscarinartigen Wirkungen von Acetylcholin. Pilocarpin bewirkt nach topischer Applikation am Auge eine Pupillenverengung, Akkommodationsspasmen sowie einen vorübergehenden Anstieg des intraokularen Drucks (IOD), gefolgt von einem länger anhaltenden Druckabfall. Die Senkung des IOD wird vermutlich durch die glattmuskuläre Kontraktion von Iris sphinkter und Ziliarmuskel erreicht. Dadurch wird die Spannung auf den Sklerasporn erhöht, was eine Erweiterung des Kammerwinkels und eine physische Konfigurationsänderung des Trabekelmaschenwerks zur Folge hat. Dies ermöglicht einen erhöhten Abfluss des Kammerwassers.

Pilocarpin ist seit langem als Miotikum zur Pupillenverengung sowie zur Senkung des IOD bei der Behandlung mehrerer Glaukomformen etabliert.

Timolol ist ein β_1 - und β_2 -Adrenorezeptoren-Antagonist. Der Mechanismus, durch den die Senkung des IOD verursacht wird, ist wahrscheinlich die Folge einer Verminderung der Kammerwasserproduktion. Timolol weist keine bedeutende intrinsische sympathomimetische, direkte kardiodepressive oder lokalanästhetische (membranstabilisierende) Aktivität auf.

Durch die lokale Anwendung am Auge können auch systemische Wirkungen verursacht werden (siehe Punkt 4.4.).

Durch die Kombination von Pilocarpin und Timolol in einem Tropfen wird eine additive Senkung des IOD erwartet, da die drucksenkende Wirkung von Pilocarpin und Timolol durch unterschiedliche Mechanismen erzeugt wird.

Nach topischer Anwendung am Auge erniedrigen Fotil sine Augentropfen sowohl den erhöhten als auch den normalen IOD unabhängig davon, ob er mit einem Glaukom einhergeht oder nicht. Der erhöhte Augeninnendruck zählt zu den Hauptrisikofaktoren in der Pathogenese des glaukoma-tösen Gesichtsfeldverlustes. Bei Glaukompatienten mit geschlossenem Kammerwinkel besteht das primäre Behandlungsziel in der sofortigen Erweiterung des Kammerwinkels; das macht eine Pupillenverengung durch ein Miotikum erforderlich. Ein Betarezeptorenblocker allein hat keinen oder einen nur geringen Effekt auf die Pupille. Fotil sine Augentropfen hingegen enthalten in Kombi-

nation ein Miotikum und können daher zur Senkung eines erhöhten IOD bei Engwinkelglaukom verwendet werden.

Die pharmakodynamischen Eigenschaften von Fotil sine Augentropfen sind mit oder ohne Konservierungsmittel gleich. Bei gesunden Probanden wurden nach einmaliger Anwendung gleichwertige Verminderungen des IOD, der Fähigkeit, in der Ferne zu sehen, und des Pupillendurchmessers bewirkt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach topischer Applikation in Form einer Lösung penetriert Pilocarpin rasch durch die Cornea. Akkommodationsspasmus und Pupillenverengung setzen bereits 10 Minuten nach lokaler Anwendung von Pilocarpin ein. Die maximale Wirkung wird nach 1 Stunde erreicht. Miosis und IOD-Senkung halten für mehrere Stunden an, der Akkommodationsspasmus hingegen klingt bereits nach 2 Stunden ab.

Timolol wird nach oraler Gabe gut resorbiert, unterliegt aber einem ausgeprägten Firstpass-Metabolismus und wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Der Abfall des IOD erfolgt innerhalb von 2 Stunden nach der topischen Applikation, das Maximum wird nach 3–4 Stunden erreicht, und die Wirkung hält 8 bis 16 Stunden an. Die augeninnendrucksenkende Wirkung setzt normalerweise etwa eine Stunde nach der Anwendung einer Einzeldosis Fotil sine Augentropfen ein. Die maximale Wirkung wird im Allgemeinen nach etwa 3 Stunden erreicht, und die signifikante Senkung des IOD kann mit einer Einzeldosis über einen Zeitraum von mindestens 12 Stunden aufrechterhalten werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Daten aus in vitro – und in vivo – Untersuchungen belegen, dass Timolol kein mutagenes Potential besitzt. Während einer 2-jährigen Studie mit oraler Verabreichung von Timololhydrogenmaleat an Ratten wurde ein statistisch signifikanter Anstieg ($p \leq 0,05$) der Häufigkeit von Phäochromozytomen bei männlichen Tieren beobachtet, die eine 300-fach höhere Dosis als die für den Menschen empfohlene Höchstdosis (1 mg/kg/Tag) erhalten hatten. Diese Veränderungen traten nicht bei Ratten auf, die eine 25–100-fach höhere Dosis als die für den Menschen empfohlene Höchstdosis erhalten hatten.

In einer an Mäusen über die gesamte Lebensdauer fortgeführten Studie mit oralem Timolol zeigte sich ein statistisch signifikanter Anstieg ($p \leq 0,05$) der Häufigkeit von benignen und malignen Lungentumoren sowie von benignen Uteruspolypen bei weiblichen Mäusen, die mit einer Dosis von 500 mg/kg/Tag behandelt wurden. Ein entsprechender Anstieg trat nicht bei Dosen von 5 oder 50 mg/kg/Tag auf.

Ebenso wurden häufig Adenokarzinome der Brustdrüse bei einer Dosis von 500 mg/kg/Tag beobachtet. Dies wurde auf die Serumprolaktinpiegel zurückgeführt, die bei weiblichen Mäusen bei Dosen von 500 mg/kg/Tag Timolol, jedoch nicht bei 5 oder 50 mg/kg/Tag, beobachtet wurden.

Reproduktions- und Fertilitätsstudien bei Ratten ergaben keine unerwünschten Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität bei Timolol-Dosen bis zum 150-fachen der empfohlenen Höchstmenge beim Menschen.

Mit Pilocarpin wurden keine Langzeitstudien an Tieren durchgeführt, um die Karzinogenität, Mutagenität oder die Auswirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit zu beurteilen. Sowohl für Timolol als auch Pilocarpin wurde berichtet, dass sie während einer einmonatigen topischen Anwendung Schäden am Corneaeppithel von Kaninchen hervorrufen. Diese milde Cytotoxizität ist reversibel. Die Absorption, akute Irritation und chronische Toxizität über bis zu 6 Monate von Fotil sine Augentropfen wurden in 4 Studien an insgesamt 142 Kaninchen untersucht. In häufigen ophthalmologischen Untersuchungen sowie anhand von Sektionsergebnissen, biochemischen Auswertungen, makroskopischen und histopathologischen Untersuchungen wurden keine Anzeichen einer reizenden oder toxischen Wirkung gefunden, die mit der zweimal täglichen Gabe von Fotil sine Augentropfen in Zusammenhang stehen könnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäuremonohydrat
Natriumcitrat
Hypromellose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Keine.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach dem ersten Öffnen des Folienbeutels: 28 Tage.
Geöffnete Einzeldosisbehältnisse dürfen nicht aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C), nicht einfrieren.
Nach dem Öffnen des Folienbeutels:

- Einzeldosisbehältnisse im Originalfolienbeutel aufbewahren
- Nicht über 25 °C lagern
- Das geöffnete Einzeldosisbehältnis mit der eventuell verbliebenen Restmenge sofort nach der Anwendung verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fotil sine Augentropfen werden in 60 x 0,25 ml durchsichtigen Polyethylen (LDPE) Einzeldosisbehältnissen geliefert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finnland

Örtlicher Vertreter:
Santen GmbH
Erika-Mann-Str. 21
80636 München
Telefon-Nr.: 089-84 80 78-0
Telefax-Nr.: 089-84 80 78-60
Email: mail@santen.de
Internet: <http://www.santen.de>

8. ZULASSUNGSNUMMER

43831.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26. November 1998/27. August 2008

10. STAND DER INFORMATION

06/2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin