

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**dispatim<sup>®</sup> 0,25 % sine Augentropfen**

Timolol 2,5 mg/ ml

**dispatim<sup>®</sup> 0,5 % sine Augentropfen**

Timolol 5 mg/ ml

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

dispatim<sup>®</sup> 0,25 % sine Augentropfen

1 ml Lösung enthält 3,42 mg Timololhydrogenmaleat, entsprechend 2,5 mg Timolol.

dispatim<sup>®</sup> 0,5 % sine Augentropfen

1 ml Lösung enthält 6,83 mg Timololhydrogenmaleat, entsprechend 5 mg Timolol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

dispatim Augentropfen wird angewendet bei:

- 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

Erwachsene:

*Dosierung:*

Die Therapie beginnt in der Regel mit 1 Tropfen dispatim 0,25 % sine Augentropfen in das betroffene Auge 1-mal oder 2-mal täglich (morgens und abends).

Bei Bedarf kann die Dosierung auf 1 Tropfen dispatim 0,5 % sine Augentropfen 1-mal oder 2-mal täglich (morgens und abends) erhöht werden.

Der Augeninnendruck sollte etwa vier Wochen nach Beginn der Behandlung erneut überprüft werden, da es einiger Wochen bedarf, bis dispatim Augentropfen eine stabile Wirkung zeigt.

Bei konstanter Einstellung auf das angestrebte Niveau kann der Versuch gemacht werden, die Dosierung auf 1-mal täglich 1 Tropfen zu reduzieren.

### *Art der Anwendung*

Zur Anwendung am Auge.

dispatim Augentropfen wird in den Bindehautsack eingetropt und ist für die Dauertherapie vorgesehen.

Die mögliche systemische Resorption wird reduziert, wenn man nach der Anwendung etwa 2 Minuten lang mit dem Finger Druck auf den Tränenkanal ausübt oder die Augenlider schließt. Dies kann zu einer Reduktion von systemischen Nebenwirkungen und zu einer Verstärkung der lokalen Wirkung beitragen.

dispatim Augentropfen ist eine sterile Lösung, die keine Konservierungsstoffe enthält.

Patienten sollten angewiesen werden, vor dem Gebrauch des Arzneimittels die Hände zu waschen und darauf zu achten, dass die Tropferspitze mit dem Auge bzw. dem Augenumfeld nicht in Berührung kommt. Die Folge könnte eine Verletzung des Auges sein.

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 Betablockern 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 Betablockern, so ist der zusätzliche Effekt topisch verabreichter Mittel allerdings meist geringer.

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

### *Umstellung von anderen Wirkstoffen*

Bei Umstellung der Therapie von einem anderen topischen Betablocker sollte die bisherige Therapie erst nach einer vollen Tagesdosis abgesetzt werden. Am folgenden Tag beginnt man die dispatim-Behandlung.

Bei Umstellung der Glaukomtherapie von einem anderen Wirkstoff, der kein topischer Betablocker ist, wird das bisherige Arzneimittel beibehalten und zusätzlich 1 Tropfen dispatim 0,25 % sine 1- bis 2-mal täglich (morgens und abends) in jedes betroffene Auge appliziert. Am nächsten Tag wird das vorherige Arzneimittel vollkommen abgesetzt und die Behandlung nur mit dispatim fortgesetzt. Wenn eine höhere Dosis dispatim erforderlich ist, kann die Dosis durch 1 Tropfen der 0,5 % Lösung 1- bis 2-mal täglich (morgens und abends) in jedes betroffene Auge ersetzt werden.

### 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 niedrigst möglichen verfügbaren Dosiskonzentration von 1 Tropfen täglich je betroffenem Auge 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 ersten Dosis für 1 bis 2 Stunden in medizinischen Räumlichkeiten streng überwacht werden. Des Weiteren ist bis zur Durchführung geeigneter chirurgischer Maßnahmen auf okulare und systemische Nebenwirkungen zu achten. In Hinblick auf die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, kann eine 0,1 % Lösung bereits ausreichend sein.

#### *Art der Anwendung:*

Um mögliche Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte nur 1 Tropfen pro Dosierungszeitpunkt verabreicht werden. Die systemische Resorption von topisch applizierten Betablockern (wie dispatim Augentropfen) kann durch die Anwendung von nasolakrimaler Okklusion und dem Schließen der Augenlider so lange als möglich (z. B. für 3 – 5 Minuten) reduziert werden. Dies kann zu einer Herabsetzung der systemischen Nebenwirkungen und einer Steigerung der lokalen Wirkung führen. Siehe auch Abschnitt 4.4, 5.2.

#### *Dauer der Anwendung:*

dispatim ist bei Kinder und Jugendliche als Übergangstherapie vorgesehen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Wie bei allen Arzneimitteln, die Betablocker enthalten, ist dispatim kontraindiziert bei Patienten mit:

- bronchiale Hyperreagibilität, reaktive Atemwegserkrankungen, inklusive bestehendes oder anamnestisch bekanntes Bronchialasthma, schwere chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen;
- Sinusbradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, sinuatrialem Block, atrioventrikulärem (AV) Block zweiten oder dritten Grades ohne Schrittmacherkontrolle, dekompensierte Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock;
- schwere allergische Rhinitis und dystrophische Störungen der Hornhaut
- nächtlicher Augeninnendruckerhöhung.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

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

Wie jeder andere topisch angewendete ophthalmische Wirkstoff, wird auch Timolol systemisch resorbiert. Aufgrund des beta-adrenergen Wirkstoffes 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.

### *Andere Betablocker*

Die Wirkung auf den Augeninnendruck oder auch die bekannten Wirkungen der systemischen Betablockade können sich potenzieren, wenn Patienten, die bereits einen systemisch angewendeten Betablocker bekommen, zusätzlich Timolol erhalten. Das Ansprechen dieser Patienten sollte genau beobachtet werden. Die Anwendung von zwei topisch applizierten Betablockern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

### *Anaphylaktische Reaktionen*

Während der Behandlung mit Betablockern können Patienten mit einer aus der Anamnese bekannten Atopie oder schweren anaphylaktischen Reaktion auf verschiedene Allergene stärker auf die wiederholte Exposition gegenüber diesen Allergenen reagieren. Diese Patienten sprechen unter Umständen nicht auf die Adrenalindosis an, die zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen üblich ist.

### *Herzerkrankungen*

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Koronare Herzerkrankungen, Prinzmetal Angina und Herzinsuffizienz) und Hypotonie soll die Therapie mit Betablockern kritisch beurteilt und eine Behandlung mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Patienten mit Herzerkrankungen sind auf Zeichen von Verschlechterung der Erkrankung und auf Nebenwirkungen zu überwachen.

Aufgrund ihres negativen Effekts auf die Überleitungszeit dürfen Betablocker nur mit Vorsicht an Patienten mit AV-Block ersten Grades verabreicht werden.

### *Gefäßerkrankungen*

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

Bei Patienten mit Hirndurchblutungsstörungen ist Vorsicht geboten. Sollten sich nach Aufnahme der Behandlung mit Timolol Augentropfen Hinweise auf eine verminderte Hirndurchblutung ergeben, so ist eine alternative Therapie zu erwägen.

### *Erkrankungen der Atemwege*

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

dispatim 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 Betablocker die Anzeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können.

Beta-Blocker können auch die Anzeichen einer Hyperthyreose maskieren.

### *Erkrankungen der Hornhaut*

Ophthalmologisch angewendete Betablocker können trockene Augen verursachen. Patienten mit Erkrankungen der Hornhaut sollten daher mit Vorsicht behandelt werden.

### *Aderhautablösung*

Über Aderhautablösungen wurde infolge der Anwendung von Therapeutika zur Senkung des Kammerwassers (wie Timolol oder Acetazolamid) nach einer Trabekulektomie berichtet.

### *Anästhesie im Rahmen von Operationen*

Ophthalmologische angewendete Betablocker können systemische agonistische Effekte auf Betarezeptoren (z. B. von Adrenalin) blockieren. Der Anästhesist sollte informiert werden, wenn der Patient Timolol erhält.

dispatim sollte auch mit großer Sorgfalt in Verbindung mit den folgenden Erkrankungen eingesetzt werden:

- Myasthenia: Betablocker können Muskelschwäche im Sinne myasthenischer Symptome verstärken (z. B. Diplopie, Ptosis, allgemeine Schwäche)
- unbehandeltes Phäochromozytom
- Metabolische Azidose
- große chirurgische Eingriffe: Es wird empfohlen, die Gabe von Beta-adrenergen Blockern vor dem Eingriff schrittweise zu reduzieren, um Reflexreize der Betablocker auf das Herz zu vermeiden und somit das Risiko von Hypertonie und Herzstillstand während der Anästhesie zu verringern
- Claudicatio intermittens
- schwere Niereninsuffizienz. Bei Dialysepatienten wurde ausgeprägter Blutdruckabfall beobachtet.

### Kinder und Jugendliche:

Timolol Augentropfen sollten generell vorsichtig bei Kindern und Jugendlichen mit Glaukom angewendet werden (siehe auch Abschnitt 5.2).

Es ist wichtig, die Eltern über mögliche Nebenwirkungen aufzuklären, so dass diese bei deren Auftreten die Therapie sofort beenden können (siehe Abschnitt 4.8). Zu beachtende Symptome sind beispielsweise Husten und Keuchen.

Aufgrund möglicher Apnoen und Cheyne-Stokes-Atmung bei Neugeborenen, Säuglingen und jüngeren Kindern, soll Timolol mit größter Vorsicht angewendet werden. Ein tragbarer Apnoe Monitor kann bei Neugeborenen unter Timolol Therapie hilfreich sein.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von dispatim kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

### Andere Augentropfen

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

Die augendrucksenkende Wirkung von Timolol wird durch die Gabe von Adrenalin- oder Pilocarpin-haltigen Augentropfen verstärkt.

### Andere Arzneimittel

Bei gleichzeitiger Anwendung von ophthalmologisch applizierten Betablocker-Lösungen und oralen Kalzium-Kanalblockern, Beta-adrenergen Blockern, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalis-Glykosiden, Parasympathomimetika und Guanethidin können Hypotonie und/oder Bradykardie als unerwünschte Wirkungen verstärkt auftreten.

#### CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Chinidin, SSRIs)

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

Die neuromuskuläre Blockade durch Tubocurarin kann durch die Betarezeptorenhemmung (durch dispatim) verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Betarezeptorenblockern und Beta-2-Sympathomimetika ist eine Wirkungsverminderung der Beta-2-Sympathomimetika sowie die Auslösung von schweren Bronchospasmen möglich.

Bei gleichzeitiger Gabe von Insulin oder anderen Antidiabetika kann ein Glukosemangel insbesondere unter gleichzeitiger körperlicher Belastung im Blut (Hypoglykämie) ausgelöst oder verstärkt und dessen Anzeichen verschleiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn mehr als ein ophthalmisches Arzneimittel angewendet wird, müssen mindestens 5 Minuten zwischen der Anwendung der verschiedenen Augentropfen liegen.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Timolol bei Schwangeren vor. dispatim sollte nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Um die systemische Absorption zu reduzieren, siehe Abschnitt 4.2.

Epidemiologische Studien haben keine Fehlbildungen gezeigt, wohl aber ein Risiko für intrauterine Wachstumsretardierungen, wenn Betablocker auf oralem Weg verabreicht werden. Darüber hinaus wurden Anzeichen und Symptome einer Betablockade (wie Bradykardie, Hypotonie, Atemnot und Hypoglykämie) bei Neugeborenen beobachtet, wenn Betablocker bis zur Geburt gegeben wurden. Sollte dispatim bis zur Geburt angewendet werden, ist das Neugeborene während der ersten Lebensstage sorgfältig zu überwachen.

#### Stillzeit

Beta-Blocker gehen in die Muttermilch über. Bei therapeutischen Dosen von Timolol in Augentropfen ist es jedoch unwahrscheinlich, dass ausreichende Mengen in die Muttermilch zu finden sind, um klinische Symptome einer Beta-Blockade beim Säugling auszulösen.

Um die systemische Absorption zu reduzieren, siehe Abschnitt 4.2.

#### Fertilität

Präklinische Daten zeigen keine Auswirkungen von Timolol auf männliche oder weibliche Fertilität.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch die Sehleistung beeinflussen und das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt im verstärkten Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Wie andere topisch applizierte Ophthalmika wird Timolol in den systemischen Kreislauf resorbiert.

Dies kann ähnliche Nebenwirkungen verursachen, wie sie bei systemischen Beta-Blockern beobachtet werden. Die Inzidenz von systemischen Nebenwirkungen nach topischer ophthalmischer Anwendung ist niedriger als nach systemischer Anwendung. Die genannten Nebenwirkungen beinhalten Reaktionen, die innerhalb der Gruppe der ophthalmologisch applizierten Betablocker berichtet wurden.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei etwa 13 % der Patienten auftreten, sind Brennen und ein beißender Schmerz.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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)

<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Selten	Anzeichen und Symptome allergischer Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, Angioödem, Urtikaria, lokalisierter und generalisierter Hautausschlag
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Gelegentlich	Depression
Selten	Schlaflosigkeit, Alpträume, verminderte Libido
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Gelegentlich	Synkope
Selten	Gedächtnisverlust, Erhöhung der Anzeichen und Symptome einer Myasthenia Gravis, Parästhesien, Apoplexie, zerebrale Ischämie
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig	Anzeichen und Symptome einer Augenreizung (z. B. Brennen, Stechen, Juckreiz, Bindehauthyperämie, Fremdkörpergefühl im Auge, Sekretion, Konjunktivitis, Blepharitis, Keratitis, verminderte Empfindlichkeit der Hornhaut und trockene Augen, verschwommenes Sehen)
Gelegentlich	Sehstörungen, einschließlich refraktiver Veränderungen (in einigen Fällen aufgrund des Absetzens von Miotika)
Selten	Diplopie, Ptosis und Aderhautablösung nach Filtrationschirurgie (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Selten	Tinnitus
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Bradykardie
Selten	Herzrhythmusstörungen, Herzblock, Herzinsuffizienz, Herzklopfen, Herzstillstand

<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Selten	Hypotonie, Claudicatio, Raynaud-Phänomen
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Gelegentlich	Dyspnoe
Selten	Bronchospasmus (vor allem bei Patienten mit einer vorbestehenden bronchospastischen Erkrankung), Ateminsuffizienz, Husten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Gelegentlich	Nausea, Dyspepsie
Selten	Diarrhö, Mundtrockenheit
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Selten	Alopezie, psoriasiformer Hautausschlag oder Verschlechterung von Psoriasis
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Selten	Systemischer Lupus Erythematodes
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Selten	Induratio penis plastica
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Gelegentlich	Asthenie, Müdigkeit
Selten	Ödeme, kalte Hände und Füße, Schmerzen in der Brust

Weitere Nebenwirkungen, die bei ophthalmologischen Betablockern beobachtet wurden, können möglicherweise bei der Anwendung von dispatim auftreten.

<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Systemische allergische Reaktionen, einschließlich Pruritus	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Hypoglykämie	
<b>Augenerkrankungen</b>	
Augentränen, Rötung, Hornhauterosion	
<b>Herzkrankungen</b>	
Herzinsuffizienz	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Dysgeusie, Abdominalschmerzen, Erbrechen	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Hautausschlag	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Myalgie	
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Sexuelle Dysfunktion	

Andere mögliche Nebenwirkungen:

Sehr selten wurden Fälle von Hornhautkalkifizierungen unter der Therapie mit phosphathaltigen Augentropfen bei Patienten mit ausgeprägten Hornhautdefekten 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 über folgende Adresse anzuzeigen.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

## 4.9 Überdosierung

Die Symptome einer Überdosierung sind vergleichbar mit Symptomen, die infolge systemisch applizierter Betablocker auftreten, wie Schwindel, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit, Bradykardie, Bronchospasmus, Herzstillstand, kardiovaskuläre Insuffizienz und akute Hypotonie (siehe Abschnitt 4.8).

Im Falle einer Überdosierung sollten die folgenden Maßnahmen in Betracht gezogen werden:

1. Orale Einnahme der Augentropfen:  
Gabe von Aktivkohle. Studien haben gezeigt, dass Timolol nicht durch Hämodialyse aus dem Blutkreislauf 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 in Abhängigkeit von Körpergewicht und Effekt verabreicht werden. Bei therapierefraktären Fällen hat sich der Einsatz von Glukagon als nützlich erwiesen.  
Glukagon: initial 1-10 mg intravenös, dann 2-2,5 mg pro Stunde als Dauerinfusion
4. Bronchospasmus:  
Gabe von Beta-2-Sympathomimetika (als Aerosol bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin intravenös.
5. Akutes Herzversagen:  
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.
6. Herzblock (zweiten oder dritten Grad):  
Isoprenalinhydrochlorid oder ein Herzschrittmacher sollten verwendet werden.
7. Krampfanfälle:  
langsame i.v. Gabe von Diazepam.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Betarezeptorenblocker, Glaukommittel.  
ATC-Code: S01ED01

#### Wirkmechanismus

Timolol ist ein nicht-selektiver Betarezeptorenblocker ohne nennenswerte sympathomimetische Eigenwirkung oder lokalanästhetische (membran-stabilisierende) Eigenschaften. Timolol hemmt sowohl die  $\beta_1$ -Rezeptoren, die vorwiegend am Herzmuskel lokalisiert sind, als auch die  $\beta_2$ -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 Atemwegs-widerstandes durch ein Überwiegen des Parasympathikus.

#### Pharmakodynamische Wirkungen am Auge

Timolol-Augentropfen senken sowohl den erhöhten als auch den normalen Augeninnendruck.

Die drucksenkende Wirkung von Timololmaleat beruht vermutlich eher auf dem reduzierten Einstrom von Kammerwasser als auf einem erhöhten Ausstrom. Unklar ist jedoch, ob die Wirkung auf den Augeninnendruck ausschließlich auf den Einsatz von Beta-Blockern zurückzuführen ist. Das Arzneimittel beeinflusst nicht den Blutdruck und die Herzfrequenz.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirkung von Timolol setzt im Allgemeinen ungefähr 20 Minuten nach lokaler Verabreichung am Auge ein. Die maximale Senkung des Augeninnendruckes ist nach ein bis zwei Stunden erreicht. Eine deutliche Verminderung des Augeninnendruckes hält unter Timolol Augentropfen bis zu 24 Stunden an.

Wie bei anderen augeninnendrucksenkenden 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 Kataraktpatienten 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 liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Timolol (0,25 %, 0,5 %, 2-mal täglich 1 Tropfen) bei Kindern und Jugendlichen vor. Eine kleine, doppelblinde, randomisierte, veröffentlichte klinische Studie über einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Wochen an 105 Kindern (Timolol: n=71) im Alter von 12 Tagen bis zu 5 Jahren zeigt zu einem gewissen Grad Hinweis darauf, dass Timolol in der Indikation bei primär kongenitalem Glaukom und primär juvenilem Glaukom als Übergangstherapie wirksam ist.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

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

Blutspiegel von Timolol sind beim Menschen nach lokaler Gabe am Auge bei der empfohlenen klinischen Dosierung häufig nicht nachweisbar (kleiner als 2ng/ml), weder nach Einmalgabe, noch nach einer Behandlungszeit von 2 Wochen. Die maximalen angemessenen 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 % Timolol-Augentropfen 34 ng/ml.

### Verteilung

Kammerwasserspiegel: Bei Kaninchen wurden maximale Kammerwasserspiegel von 461 ng/100 mg 60 Minuten nach Gabe von 1 Tropfen Timolol 1,0 % Augentropfen gemessen. Beim Menschen betrug der Kammerwasserspiegel von Timolol in der 1. und 2. Stunde nach Verabreichung von 2 Tropfen Timolol 0,5 % Augentropfen 150 ng/100 mg. Nach Ablauf von 7 Stunden sank der Spiegel bis auf 10 ng/100 mg.

Okuläre Gewebsspiegel: Nach Applikation eines Tropfens einer 0,25% -igen Lösung von <sup>14</sup>C-markierten Timolol wurden beim Kaninchenauge in den verschiedenen okulären Geweben maximale Radioaktivitäten nach 15 bis 60 Minuten erreicht. In Hornhaut, Nickhaut und Iris/Ziliarkörper wurden Radioaktivitäten entsprechend 1 bis 10 ng Timolol / 100 mg Gewebe gemessen.

### Kinder und Jugendliche

Wie bereits aus den Daten bei Erwachsenen bekannt ist, fließen 80% jedes Augentropfens durch den Tränennasengang, wo es zu einer schnellen Absorption über die Nasenschleimhaut, Bindehaut, den Tränennasengang, Oropharynx und den Darm oder bei Tränenüberfluss über die Haut in den systemischen Kreislauf kommt.

Da das Blutvolumen bei Kindern kleiner als bei Erwachsenen ist, muss eine höhere Kreislaufkonzentration berücksichtigt werden. Darüber hinaus haben Neugeborene unausgereifte metabolische Enzymsysteme, was zu einer Erhöhung der Eliminationshalbwertszeit und Verstärkung von Nebenwirkungen führen kann.

Begrenzte Daten zeigen, dass der Timolol-Plasmaspiegel bei Kindern, insbesondere bei Säuglingen, nach der Anwendung von Timolol 2,5 mg/ml den von Erwachsenen nach der Anwendung von Timolol 5 mg/ml weit übersteigt und damit das Risiko von Nebenwirkungen wie Bronchospasmus und Bradykardie mutmaßlich erhöht wird.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a. Akute Toxizität

siehe Abschnitt 4.9 „Überdosierung“

b. Chronische Toxizität

In Studien an Kaninchen und Hunden über 1 bzw. 2 Jahre mit lokal verabreichtem Timolol 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. Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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

Während einer Zweijahresstudie mit oral verabreichtem Timolol an Ratten kam es zu einem statistisch signifikanten Anstieg ( $p$  kleiner gleich 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 (1mg/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 an Mäusen über die gesamte Lebensdauer fortgeführten Studie mit oralem Timolol zeigte sich ein statistisch signifikanter ( $p$  kleiner gleich 0,05) Anstieg des Auftretens von benignen und malignen Lungentumoren sowie von gutartigen Uteruspolyphen bei weiblichen Mäusen, die mit einer Dosis von 500 mg/kg/Tag behandelt wurden. Ein solcher Anstieg zeigte sich jedoch nicht bei einer Dosis von 5 oder 50 mg/kg/Tag.

Gehäuft traten ebenfalls Adenokarzinome der Mamma unter einer Dosis von 500 mg/kg/Tag auf. Man brachte dies in Zusammenhang mit den Serumprolaktinspiegeln, welche bei weiblichen Mäusen unter 500 mg/Tag, aber nicht unter 5 oder 50 mg/kg/Tag festgestellt wurden. Ein Anstieg von Adenokarzinomen der Mamma bei Nagern wurde mit der Anwendung verschiedener Präparate, die den Serumprolaktinspiegel erhöhen, in Verbindung gebracht. Bei erwachsenen Frauen werden unter oralen Timololhydrogenmaleat-Dosen bis zu 60 mg, der empfohlenen oralen Maximaldosis beim Menschen, keine klinisch relevanten Änderungen des Serumprolaktins festgestellt. Bei weiblichen Mäusen ergab sich bei einer Dosis von 500 mg/kg/Tag ein statistisch signifikanter Anstieg ( $p$  kleiner als 0,05) der allgemeinen Neoplasimahäufigkeit.

d. 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 bis zu 50 mg/kg/Tag (das 50-fache 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 1000-fache 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 100-fachen oralen Maximaldosis beim Menschen festgestellt, doch ergab sich hier keine eindeutige Toxizität für die Muttertiere.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hypromellose (Methylhydroxypropylcellulose),  
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat,  
Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat,  
Wasser für Injektionszwecke.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Bisher keine bekannt.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

24 Monate

dispatim 0,25 % / 0,5 % sine Augentropfen sollen sofort nach dem Öffnen angewendet werden.  
Angebrochene Behältnisse nicht aufheben und nicht wieder verwenden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Augentropfen

Packungen mit 30x 0,4 ml / 60x 0,4 ml / 120x 0,4 ml bzw.  
50x und 100x 0,4 ml Augentropfen

Es kann jedoch sein, dass nicht alle Packungsgrößen verfügbar sind.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

OmniVision GmbH

Lindberghstraße 9

82178 Puchheim

Telefon: +49 (0)89 / 84 07 92-30

Telefax: +49 (0)89 / 84 07 92-40

E-Mail: info@omnivision-pharma.com

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*dispatim 0,25 % sine, Augentropfen:25829.01.00*

*dispatim 0,5 % sine, Augentropfen: 25829.02.00*

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

*dispatim 0,25 % sine, Augentropfen: 14.11.1991/ 03.06.2002*

*dispatim 0,5 % sine, Augentropfen: 14.11.1991/ 03.06.2002*

## **10. STAND DER INFORMATION**

09/2017

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig