

1. Bezeichnung des Arzneimittels**TimoEDO® 0,25 %**

1 ml Augentropfen enthält 3,42 mg Timololhydrogenmaleat (Ph.Eur.).

TimoEDO® 0,5 %

1 ml Augentropfen enthält 6,83 mg Timololhydrogenmaleat (Ph.Eur.).

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Timololhydrogenmaleat (Ph.Eur.)

1 ml Lösung enthält

Timololhydrogenmaleat (Ph.Eur.) 3,42 mg, entsprechend Timolol 2,5 mg bzw.

Timololhydrogenmaleat (Ph.Eur.) 6,83 mg, entsprechend Timolol 5 mg

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen

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

Zur Anwendung am Auge.

TimoEDO® 0,25 % bzw. 0,5 % wird in den Bindehautsack eingetropft und ist für die Dauertherapie vorgesehen.

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

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

Bei der Druckeinstellung ist zu beachten, dass die anfängliche Drucksenkung bis zu 50 % betragen kann und es danach zu einer Wirkungsabnahme kommen kann (Tachyphylaxie). Nach 3–12 Monaten stabilisiert sich die Druckreduktion. Eine regelmäßige Druckkontrolle ist daher besonders in den ersten Tagen nach Ansetzen von Timolol-Augentropfen wichtig.

Bei oraler Gabe von β -Rezeptorenblockern ist mit einer Drucksenkung am Auge zu rechnen, daher ist zu überprüfen, ob eine lokale Anwendung von Timolol-Augentropfen dann noch notwendig ist. Besteht schon eine systemische Gabe von β -Rezeptorenblockern, so ist der zusätzliche Effekt topisch verabreichter Mittel allerdings meist geringer.

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

Mögliche systemische Nebenwirkungen können reduziert werden, indem man nach der Anwendung etwa 1 Minute lang mit dem Finger einen Druck auf den Tränenkanal ausübt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile; bronchiale Hyperreagibilität, bestehendes oder anamnestisch bekanntes Bronchialasthma, chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen, Sinusbradykardie, AV-Block zweiten und dritten Grades, dekompensierte Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, schwere allergische Rhinitis und dystrophische Störungen der Hornhaut.

Bei Patienten mit eingeschränkter Herzfähigkeit sollte die gleichzeitige Gabe von lokalen Betarezeptorenblockern wie Timolol und oralen oder intravenösen Calciumantagonisten vermieden werden, da AV-Überleitungsstörungen, Linksherzinsuffizienz und Hypotonie auftreten können.

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.

Bei Patienten mit Muskelschwäche ist Vorsicht geboten: Unter Timolol-Augentropfen wurde von einer verstärkten Muskelschwäche im Sinne myasthenischer Symptome wie Doppelbilder, hängende Lider und allgemeiner Schwäche berichtet.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko anaphylaktischer Reaktionen: Während der Behandlung mit Betarezeptorenblockern können Patienten mit einer Atopie oder einer schweren anaphylaktischen Reaktion auf eine Vielfalt von Allergenen in der Vorgeschichte stärker auf die wiederholte zufällige, diagnostische oder therapeutische Exposition gegenüber diesen Allergenen reagieren. Diese Patienten können unter Umständen nicht auf die Adrenalinlösung ansprechen, die üblicherweise zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen angewendet wird.

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

Unter der Behandlung mit TimoEDO® 0,25 % bzw. 0,5 % können die Zeichen einer Hypoglykämie verschleiert sein.

Kontaktlinsen sollen vor dem Eintropfen von Timolol-Augentropfen herausgenommen und erst nach 15 Minuten wieder eingesetzt werden.

Nach chirurgischer Behandlung des Glaukoms wurde unter der Anwendung von Arzneimitteln, die die Kammerwasserproduktion hemmen, über Aderhautabhebungen verbunden mit okulärer Hypotonie berichtet. Dies wurde für die Substanzen Timolol und Acetazolamid beschrieben.

Die Anwendung von TimoEDO® 0,25 %/0,5 % kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Frühgeborene und Kleinkinder

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von adrenalinhaltigen Augentropfen kann es zu einer Erweiterung der Pupille kommen.

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

Die gleichzeitige Anwendung von zwei lokalen ophthalmologischen Betarezeptorenblockern wird nicht empfohlen.

Bei gleichzeitiger systemischer Anwendung von Betarezeptorenblockern ist eine wechselseitige Wirkungsverstärkung sowohl am Auge (Drucksenkung) als auch am kardio-vaskulären System möglich.

Hypotonie und/oder Bradykardie können als unerwünschte Wirkungen verstärkt auftreten, wenn Timolol zusammen mit oralen Kalziumantagonisten, Digitalis, Katecholamin-speicher-entleerenden Präparaten oder Betarezeptorenblockern verabreicht wird.

Bei Patienten mit eingeschränkter Herzfähigkeit sollte die gleichzeitige Gabe von lokalen Betarezeptorenblockern wie Timolol und oralen oder intravenösen Calciumantagonisten vermieden werden, da AV-Überleitungsstörungen, Linksherzinsuffizienz und Hypotonie auftreten können.

Die neuromuskuläre Blockade durch Tubocurarin kann durch die Betarezeptorenhemmung (durch TimoEDO® 0,25 %/0,5 %) verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln zur Senkung des erhöhten Blutdrucks oder zur Behandlung von Herzerkrankungen (z. B. reserpinhaltige Präparate), können Blutdrucksenkung und deutliche Pulsverlangsamung verstärkt auftreten.

Bei gleichzeitiger Einnahme von chinidinartig wirkenden Antiarrhythmika kann ein kardiodepressiver Effekt verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Herzglykosiden kann die negative chronotrope und dromotrope Wirkung verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Betarezeptorenblockern und β_2 -Sympathomimetika ist eine Wirkungsverminderung der β_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 werden und dessen Anzeichen verschleiert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung von TimoEDO® 0,25 % bzw. TimoEDO® 0,5 % in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen nicht vor, deshalb soll TimoEDO® 0,25 % bzw. TimoEDO® 0,5 % nur nach strengster Indikationsstellung verordnet werden.

(Siehe auch Punkt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit)

Schwangerschaft:

Timolol wurde bei schwangeren Frauen nicht geprüft. Bei der Anwendung von Timolol während der Schwangerschaft ist der zu erwartende Nutzen gegen mögliche Risiken abzuwägen.

Bei einer Behandlung in der Nähe des Geburtstermins besteht, wie bei anderen β -Blockern auch, die Möglichkeit des Auftretens von Bradykardie, Hypoglykämie und Atemdepression (neonatale Asphyxie) beim Neugeborenen; bei anderen β -Blockern sind Fälle von β -Blockade bei Neugeborenen beschrieben worden. Aus diesem Grunde müssen Neugeborene in den ersten Tagen nach der Geburt sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit:

Timolol tritt auch bei okularer Applikation in die Muttermilch über und kann dort höhere Konzentrationen als im mütterlichen Plasma erreichen. Obwohl die mit der Milch aufgenommene Wirkstoffmenge wahrscheinlich keine Gefahr für das Kind darstellt, sollten Säuglinge auf Anzeichen einer β -Blockade überwacht werden.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Augen:

Reizerscheinungen an den Augen, wie Konjunktivitis, Blepharitis, Keratitis sowie Sehtö-

rungen, Diplopie, Ptosis und Trockenheitsgefühl der Augen.

Eine kurzfristige Verminderung der Hornhautempfindlichkeit, Aderhautabhebung nach fistulierenden (den Kammerwasserfluss regulierenden) Operationen.

Zu Behandlungsbeginn sind Kopfschmerzen möglich, die nach wenigen Tagen abklingen. Allergische Reaktionen gegen einen der Inhaltsstoffe von TimoEDO® 0,25 % bzw. TimoEDO® 0,5 %.

Sehr selten ist mit einem Produkt gleichen Wirkstoffes, aber verschiedener Galenik und Herstellungsweise, das Auftreten von reversiblen Uveitiden (Uveitis anterior) beobachtet worden.

Systemische Nebenwirkungen

Auch bei Augentropfen muss daran gedacht werden, dass Nebenwirkungen nicht nur an den Augen, sondern auch in anderen Bereichen des Körpers auftreten können, da Timolol auch systemisch aufgenommen werden und in die Blutbahn gelangen kann.

Herz-Kreislauf-System:

Bradykardie, Arrhythmie, Hypotonie, Synkopen, AV-Block, zerebrovaskulärer Insult, zerebrale Ischämie, Herzinsuffizienz, Palpitationen, Schmerzen im Brustbereich, Herzstillstand.

Respirationstrakt:

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

Haut:

Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z. B. lokalisierte und generalisierte Exantheme und Urtikaria.

Magen-Darm-Trakt:

Diarrhöe.

Sonstige Nebenwirkungen

Kopfschmerzen, Schwächegefühl, Übelkeit, Schwindel, Depressionen, Ohrgeräusche (Tinnitus), Verstärkung der Symptomatik einer Myasthenia gravis, Parästhesien, Potenzstörungen, Blutbildveränderungen.

Sehr selten wurden Fälle von Hornhautkalkifizierungen unter der Therapie mit phosphathaltigen Augentropfen bei Patienten mit ausgeprägten Hornhautdefekten berichtet.

Hinweise:

Nach Absetzung kann die Wirkung mehrere Tage anhalten. Werden Timolol-Augentropfen nach längerer Gabe abgesetzt, kann noch für 2–4 Wochen ein drucksenkender Effekt bestehen. Betablocker können bei einseitiger Gabe auch einen drucksenkenden Effekt auf dem unbehandelten Auge haben.

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

53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

Überdosierung kann zu schwerer Hypotonie, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, Bradykardie bis zum Herzstillstand führen. Zusätzlich können Atembeschwerden, Bronchospasmen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen und auch generalisierte Krampfanfälle auftreten.

b) Therapie von Intoxikationen

Neben allgemeinen Maßnahmen müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und ggf. korrigiert werden. Als Gegenmittel können gegeben werden:

Atropin:

0,5–2 mg intravenös als Bolus,

Glukagon:

initial 1–10 mg intravenös, dann 2–2,5 mg pro Stunde als Dauerinfusion

β -Sympathomimetika in Abhängigkeit von Körpergewicht und Effekt:

Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin oder Adrenalin.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmachtherapie erwogen werden.

Bei Bronchospasmus können β_2 -Sympathomimetika (als Aerosol, bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin intravenös gegeben werden.

Bei Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame i. v.-Gabe von Diazepam.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Ophthalmikum, Glaukoommittel, Betarezeptorenblocker

ATC-Code: S01ED01

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

Timolol hemmt sowohl die β_1 -Rezeptoren, die vorwiegend am Herzmuskel lokalisiert sind, als auch die β_2 -Rezeptoren.

Der stimulierende Effekt der Katecholamine auf das Herz wird durch Timolol reduziert. Als Folge werden die Erregungsleitung im AV-Knoten verlangsamt und die Herzfrequenz und das Schlagvolumen gesenkt. Die Blockierung der Betarezeptoren in den Bronchien und Bronchiolen führt zu einer Erhöhung des Atemwegwiderstandes durch ein Überwiegen des Parasympathikus.

Wirkung am Auge

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

Der genaue Wirkungsmechanismus, über den Timolol den Augeninnendruck senkt, ist bisher nicht bekannt. Eine fluorophotometrische Studie sowie tonographische Untersuchungen lassen jedoch vermuten, dass seine Wirkung in erster Linie auf einer Verminderung der Kammerwasserproduktion beruht. In einigen Studien wurde auch eine leichte Verbesserung des Kammerwasserabflusses festgestellt.

Die Wirkung von Timolol setzt im allgemeinen rasch ein, ungefähr 20 Minuten nach lokaler Verabreichung am Auge. Die maximale Senkung des 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Kammerwasserspiegel: Bei Kaninchen wurden maximale Kammerwasserspiegel von 461 ng/100 mg 60 Minuten nach Gabe von 1 Tropfen Timolol 1,0 % gemessen.

Beim Menschen betrugen die Kammerwasserspiegel von Timolol in der 1. und 2. Stunde nach Verabreichung von 2 Tropfen Timolol 0,5 % 150 ng/100 mg. Nach Ablauf von 7 Stunden sank der Spiegel bis auf 10 ng/100 mg.

Okuläre Gewebespiegel: Nach Applikation eines Tropfens einer 0,25%igen Lösung ¹⁴C-markierten Timolols wurden beim Kaninchenaugen 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.

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 (Timololhydrogenmaleat und seine Metaboliten werden größtenteils durch die Nieren ausgeschieden).

Blutspiegel: Blutspiegel von Timolol sind beim Menschen nach lokaler Gabe am Auge bei der empfohlenen klinischen Dosierung häufig nicht nachweisbar (kleiner als 2 ng/ml), weder nach Einmalgabe, noch nach einer Behandlungszeit von 2 Wochen. Die maximalen gemessenen Plasmaspiegel waren 9,6 ng/ml bei einer Dosierung von

2 × 2 Tropfen/die. 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 × täglich 1 Tropfen 0,25%igen Timolol-Augentropfen 34 ng/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

s. Pkt. 4.9 Überdosierung

b) Chronische Toxizität

In Studien an Kaninchen und Hunden über 1 bzw. 2 Jahre mit lokal verabreichtem Timololhydrogenmaleat 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 tumor erzeugendes Potenzial

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

Während einer Zweijahresstudie mit oral verabreichtem Timololhydrogenmaleat 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 300fach höhere Dosis erhalten hatten, als die empfohlene orale Maximaldosis beim Menschen (1 mg/kg/Tag). Bei Ratten, die eine 25- bis 100fache Dosis der empfohlenen oralen Maximaldosis beim Menschen erhalten hatten traten derartige Veränderungen nicht auf. In einer an Mäusen über die gesamte Lebensdauer fortgeführten Studie mit oralem Timolol zeigte sich ein statistisch signifikanter (p kleiner gleich 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, welche bei weiblichen Mäusen unter 500 mg/kg/Tag Timolol, aber nicht unter 5 oder 50 mg/kg/Tag Timolol 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 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 statis-

tisch signifikanter Anstieg (p kleiner als 0,05) der allgemeinen Neoplasmahäufigkeit.

d) Reproduktionstoxizität

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

TimoEDO® 0,25 % und TimoEDO® 0,5 % enthalten kein Konservierungsmittel. Geöffnete Ein-Dosis-Ophtiolien dürfen nicht aufbewahrt werden. Die Ein-Dosis-Ophtiole ist nach Applikation der benötigten Menge wegzwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!
Die Ein-Dosis-Ophtiolien im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

TimoEDO® 0,25 % und TimoEDO® 0,5 %
Packungen mit 60 und 120 Ein-Dosis-Ophtiolien mit je 0,5 ml Augentropfen
Packungen mit 10 Ein-Dosis-Ophtiolien mit je 0,5 ml Augentropfen (nur als Ärztemuster)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Dr. Gerhard Mann
Chem.-pharm. Fabrik GmbH
Brunsbütteler Damm 165–173
13581 Berlin
E-Mail: kontakt@bausch.com

8. Zulassungsnummern

23857.00.00
23857.01.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:
13.01.1993

10. Stand der Information

04.2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig.

Im Mitvertrieb:
Bausch & Lomb GmbH
Brunsbütteler Damm 165–173
13581 Berlin
E-Mail: kontakt@bausch.com

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt