

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**TP®-Ophtal®**

1 ml Augentropfen enthält 10 mg Pilocarpinhydrochlorid und 5 mg Timololhydrogenmaleat (Ph. Eur.).

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Pilocarpinhydrochlorid, Timololhydrogenmaleat (Ph. Eur.)

1 ml Lösung enthält Pilocarpinhydrochlorid 10 mg; Timololhydrogenmaleat (Ph. Eur.) 5 mg.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Benzalkoniumchlorid

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Alle Glaukomformen und zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks, wenn eine ausreichende Senkung des Augeninnendrucks mit Pilocarpin oder einem Betarezeptorenblocker alleine nicht erzielt werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

2-mal täglich einen Tropfen TP®-Ophtal® in den Bindehautsack des betroffenen Auges eintropfen.

Die Lösung wird in den unteren Bindehautsack des Auges getropft und ist für die Dauertherapie vorgesehen.

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 Druck auf den Tränenkanal ausübt.

4.3 Gegenanzeigen

TP®-Ophtal® darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,

- schwerer allergischer Rhinitis,
- dystrophischen Störungen der Hornhaut,
- bronchialer Hyperreagibilität,
- Bronchospasmen (einschließlich bestehendem oder anamnestisch bekanntem Bronchialasthma) und bei
- chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen.

Weiterhin nicht bei:

- Sinusbradykardie,
- AV-Block zweiten und dritten Grades,
- dekompensierter Herzinsuffizienz,
- kardiogenem Schock,
- akuter Iritis sowie
- bei allen Augenerkrankungen, bei denen eine Miosis vermieden werden sollte.

Da auch nach topischer Anwendung von Pilocarpin am Auge systemische Wirkungen auftreten können, sollte eine Behandlung mit TP®-Ophtal® bei folgenden Krankheiten mit besonderer Vorsicht erfolgen:

- Herzinsuffizienz,
- Asthma bronchiale,
- Hyperthyreose,
- Ulcus ventriculi oder duodeni,
- Stenosen im Verdauungstrakt (z. B. Ileus) sowie bei
- Blasenentleerungsstörungen durch Harnwegsobstruktion.

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.

Bronchospasmen

Bei dafür empfänglichen Patienten kann eine Hemmung der sympathischen Stimulierung durch Betarezeptorenblockade schwerwiegende, sogar fatale Bronchospasmen zur Folge haben. TP®-Ophtal® ist daher

kontraindiziert bei Patienten mit bestehendem oder anamnestisch bekanntem Bronchialasthma oder chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen. Falls ein Patient unter Therapie mit TP®-Ophtal® Bronchospasmen entwickelt, muss TP®-Ophtal® sofort abgesetzt werden.

Frühgeborene und Kleinkinder

Sehr selten wurde über Apnoe bei mit Timolol behandelten 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.

Herz-Kreislauf-Wirkung

Wegen der möglichen Wirkungen von Betablockern auf Blutdruck und Puls sollten diese Präparate bei Patienten mit zerebrovaskulärer Insuffizienz mit Vorsicht eingesetzt werden.

Falls nach Beginn der Therapie mit TP®-Ophtal® Anzeichen einer zerebralen Durchblutungsstörung auftreten, sollte eine alternative Therapie erwogen werden.

Eine Herzinsuffizienz sollte vor Therapiebeginn mit TP®-Ophtal® in geeigneter Weise eingestellt werden. Bei Patienten mit schweren Herzerkrankungen in der Anamnese ist auf Anzeichen einer Herzinsuffizienz zu achten und der Puls zu kontrollieren.

Bei Patienten mit eingeschränkter Myokardkontraktilität kann eine Sympathikusstimulation zur Kreislaufunterstützung notwendig sein. Eine Hemmung des Sympathikus durch Betablocker kann dagegen zu einer Verschlimmerung der Herzinsuffizienz führen. Auch bei Patienten ohne anamnestisch bekannter Herzinsuffizienz kann eine längerdauernde Verringerung der Herzkraft durch längere Betablockergabe in einigen Fällen zu einer Herzinsuffizienz führen. Bei ersten Anzeichen oder Symptomen einer Herzinsuffizienz sollte TP®-Ophtal® abgesetzt werden.

Größere operative Eingriffe

Es gibt keine einheitliche Meinung darüber, ob adrenerge Betablocker vor größeren operativen Eingriffen abgesetzt werden sollten oder nicht. Im Notfall kann während der Operation die Wirkung der Betablocker durch Agonisten in ausreichender Dosis wie z. B. Isoproterenol, Dopamin, Dobutamin oder Norepinephrin rückgängig gemacht werden.

Fistulierende Operationen

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.

Diabetes mellitus

Adrenerge Betablocker sollten bei Patienten mit Neigung zu Spontanhypoglykämien oder Diabetikern, die Insulin oder orale Antidiabetika erhalten (besonders bei labilem Diabetes) mit Vorsicht angewendet werden. Adrenerge Betarezeptorenblocker können Zeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie verschleiern.

Thyreotoxikose

Adrenerge Betablocker können bestimmte klinische Anzeichen einer Hyperthyreose (wie z.B. Tachykardie) verschleiern. Patienten, bei denen der Verdacht einer Thyreotoxikose besteht, sollten mit Vorsicht behandelt werden. Ein plötzliches Absetzen der Betablocker sollte vermieden werden, da dies eine thyreotoxische Krise herbeiführen könnte.

Muskelschwäche

Es wurde berichtet, dass adrenerge Betablocker eine Muskelschwäche sowie andere myasthenische Symptome (wie z.B. Diplopie, Ptosis und allgemeines Schwächegefühl) verstärken können. Unter Timolol wurde aber nur selten über zunehmende Muskelschwäche bei Patienten mit myasthenischen Symptomen berichtet.

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 zu entfernen und erst 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.

Anti-Doping-Hinweis

Die Anwendung von TP®-Ophtal® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Durch Timolol bedingt können folgende Wechselwirkungen mit anderen Mitteln auftreten:

- Bei gleichzeitiger Anwendung von adrenalinhaltigen Augentropfen kann es zu einer Erweiterung der Pupille kommen.
- Die augendrucksenkende Wirkung wird durch die Gabe von Adrenalin oder Pilocarpin-haltigen Augentropfen verstärkt.
- Bei gleichzeitiger systemischer Anwendung von Betarezeptorenblockern ist eine wechselseitige Wirkungsverstärkung sowohl am Auge (Drucksenkung) als auch am kardiovaskulären System möglich.
- Hypotonie und/oder Bradykardie möglicherweise verbunden mit Synkopen, Schwindel oder orthostatischer Hypotonie können als unerwünschte Wirkungen verstärkt auftreten, wenn TP®-Ophtal® zusammen mit oralen Kalziumantagonisten, Katecholaminspeicher-entleerenden Präparaten oder Betarezeptorenblockern verabreicht wird.
- Die neuromuskuläre Blockade durch Tubocurarin kann durch die Betarezeptoren-

torienhemmung (durch TP®-Ophtal®) 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.

Durch Pilocarpin kann die Wirkung von z.B. bei Narkosen verwendeten depolarisierenden Muskelrelaxantien verlängert, die von stabilisierenden Muskelrelaxantien vermindert werden.

Die frequenzmindernde Wirkung von herzwirksamen Glykosiden kann durch Pilocarpin-haltige Augentropfen verstärkt werden.

Hinweise

Intravenöse Kalziumantagonisten sollten bei Patienten, die Betablocker erhalten, nur unter Vorsicht gegeben werden.

Bei Patienten, die TP®-Ophtal® zusätzlich zu einem oralen Betarezeptorenblocker erhalten, sollte auf eine mögliche additive Wirkung sowohl auf den Augeninnendruck als auch auf die bekannten systemischen Wirkungen von Betablockern geachtet werden. Es sollten nicht zwei lokale Betarezeptorenblocker gleichzeitig verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Punkt 5 Gegenanzeigen).

Erfahrungen über die Sicherheit der Anwendung in der Schwangerschaft liegen weder für die topische noch für eine systemische Anwendung vor. Da bei topischer Anwendung eine systemische Verfügbarkeit gegeben ist, ist die Anwendung in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Da nicht bekannt ist, ob der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht, darf unter der Behandlung nicht gestillt werden.

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 Geburtstermines 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

TP®-Ophtal® kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch die Seheleistung und somit das Reaktionsvermögen im Straßenverkehr oder bei der Bedienung von Maschinen beeinflussen. Durch die Miosis wird das Dämmerungssehen behindert. Vorsicht sollte daher geübt werden beim Fahren während der Nacht oder bei anderen potentiell gefährlichen Tätigkeiten bei schwacher Beleuchtung.

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).

Bei der Anwendung der Wirkstoff-Kombination Timolol/ Pilocarpin wurden folgende für Pilocarpin bekannte Nebenwirkungen beobachtet: Verschwommenes Sehen, Störungen des Sehens in der Dämmerung, Kopf- und Augenbrauensmerzen sowie Augenreizungen.

Da TP®-Ophtal® sowohl Timolol als auch Pilocarpin enthält, können die für beide Wirkstoffe aus der klinischen Erfahrung bekannten Nebenwirkungen möglicherweise auch bei der Anwendung von TP®-Ophtal® auftreten. Nachfolgend sind die, für die lokale Anwendung der jeweiligen Monopräparate bekannten Nebenwirkungen aufgeführt:

Sinnesorgane

Bei Patienten mit Linsentrübung kann durch die Pupillenengstellung die Sehschärfe vermindert werden. Es kann zu gestörter Akkommodation mit vorübergehender Kurzsichtigkeit und zu einer Pupillenverengung mit Störung des Sehens bei Dämmerung und Dunkelheit kommen. Gelegentlich können vermehrter Tränenfluss, eine leichte Reizung der Bindehaut sowie Kopfschmerzen im Augen- und Stirnbereich als Ausdruck eines Ziliarmuskelspasmus auftreten. Selten kommt es zu allergischen Reaktionen. Sehr selten kann es zu Pupillarsaumzysten, zu einer Verengung

der Vorderkammer und dadurch eventuell zur Auslösung eines akuten Winkelblockglaukoms kommen. In extrem seltenen Fällen besteht die Gefahr einer Netzhautablösung bei dafür disponierten Patienten.

Weiterhin können durch Timolol bedingt objektive und subjektive Symptome von Reizerscheinungen an den Augen, wie Brennen und Stechen, Konjunktivitis, Blepharitis, Keratitis, herabgesetzte Hornhautsensibilität und trockene Augen, Sehstörungen, Diplopie, Ptosis, Aderhautabhebung nach fistulierenden Operationen sowie Tinnitus auftreten.

Herz-Kreislauf-System

Bradykardie, Arrhythmie, Hypotonie, Synkopen, AV-Block, zerebrovaskulärer Insult, zerebrale Ischämie, Herzinsuffizienz, Palpitationen, Herzstillstand, Ödeme, Claudicatio, Raynaud-Syndrom, kalte Hände und Füße.

Respirationstrakt

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

Haut

Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. lokalisierte und generalisierte Exantheme und Urtikaria, Alopezie, psoriasiforme Exantheme oder Verschlechterung der Psoriasis.

Sonstige Nebenwirkungen

Schwindel, Depressionen, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwächegefühl, Übelkeit, Schmerzen im Brustbereich, Angioödem, Schlaflosigkeit, Alpträume, Gedächtnisverlust, Verstärkung der objektiven und subjektiven Symptome bei Myasthenia gravis, Parästhesien, Diarrhö, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Verminderung der Libido, Peyronie-Krankheit, systemischer Lupus erythematodes.

Systemische Nebenwirkungen

Pilocarpin und Timolol können systemisch resorbiert werden. Bei lokaler Anwendung kann es deshalb durch beide Stoffe auch zu unerwünschten systemischen Arzneimittelwirkungen kommen.

In Einzelfällen können durch Pilocarpin bedingt Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe, Stuhl- und Harndrang, Schweißausbrüche, vermehrter Speichelfluss, Bronchialspasmen, Lungenödem, Störung der Herzfunktion, Blutdrucksteigerung, Muskelschwäche und Krämpfe auftreten.

Nebenwirkungen von systemisch verabreichtem Timolol

Aus der klinischen Erfahrung mit systemisch verabreichtem Timolol wurden folgende zusätzliche Nebenwirkungen bekannt, die möglicherweise auch bei TP-Ophtal® auftreten können:

Herz-Kreislauf-System

AV-Block (II. oder III. Grades), sinuatrialer Block, Lungenödem, Verschlechterung einer arteriellen Insuffizienz, Verschlechterung einer Angina pectoris, Vasodilatation.

Magen-Darm-Trakt

Erbrechen, Hepatomegalie.

Endokrines System

Hyperglykämie, Hypoglykämie.

Haut

Pruritus, Hautreizung, Hyperpigmentierung, Schwitzen, exfoliative Dermatitis; Betablocker können in Einzelfällen eine Psoriasis auslösen.

Muskulatur und Skelett

Arthralgie.

Nervensystem

Schwindel, lokales Schwächegefühl.

Psychiatrie

Nervosität, verminderte Konzentrationsfähigkeit, Halluzinationen, verstärktes Träumen, Somnolenz.

Blut bildendes System

Purpura (nicht thrombozytopenische Formen).

Respirationstrakt

Rasselgeräusche.

Urogenitaltrakt

Impotenz, Miktionsbeschwerden.

Sonstige Nebenwirkungen

Schmerzen in den Extremitäten, herabgesetzte Belastbarkeit, Gewichtsverlust.

Klinische Laborbefunde

Nach systemischer Gabe von Timolol traten nur selten signifikante Veränderungen der Standard-Laborparameter auf. Ein leichter Anstieg des Blutharnstoffstickstoffs, des Serum-Kaliums, der Serum-Harnsäure und der Triglyceride wurde beobachtet sowie eine leichte Senkung des Hämoglobins, des Hämatokrits und des HDL-Cholesterins. Diese Veränderungen wurden aber nicht stärker, noch wirkten sie sich klinisch aus.

Nebenwirkungen mit unbekanntem Kausalzusammenhang

Über folgende weitere Nebenwirkungen wurde bisher berichtet, aber ein Kausalzusammenhang mit der Verabreichung von TP®-Ophtal® konnte nicht festgestellt werden: Aphakes zystoides Makulaödem, Schwellung der Nasenschleimhaut, Appetitlosigkeit, zentralnervöse Störungen (z.B. Verhaltensstörungen wie Verwirrtheit, Angstzustände, Desorientiertheit und andere psychische Störungen), Hypertonie, retroperitoneale Fibrose und Pseudopemphigoid.

Hinweise

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch die Sehleistung und somit das Reaktionsvermögen im Straßenverkehr oder bei der Bedienung von Maschinen beeinflussen.

Die Anzeichen eines akuten Blutzucker mangels können verschleiert sein.

Nach Absetzen 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 kontinuier-

liche 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

Bezüglich einer Überdosierung von TP®-Ophtal® liegen bisher keine Daten vor.

a) Symptome der Intoxikation

Bei Überdosierung sind folgende Symptome durch Timolol und Pilocarpin möglich:

Timolol

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

Pilocarpin

Bei systemischer Applikation von Pilocarpin ist bereits unterhalb der Dosis von 20 mg (Einzelmaximaldosis bei Erwachsenen) mit Risiken zu rechnen. Systemische Reaktionen können auch schon nach Anwendung von Pilocarpin am Auge in therapeutischen Dosen auftreten. Dies gilt vor allem für höhere Dosierung, wie z.B. bei der Therapie des akuten Glaukomanfalls.

Im Vordergrund der Pilocarpin-Intoxikation stehen muskarinerge Effekte, wie Miosis, erhöhte Tränen-, Speichel-, Schweiß- und Bronchialsekretion, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall und verstärkter Harndrang sowie Hautrötung und Kopfschmerz. Der Kreislauf reagiert mit Blutdruckabfall. Initial bzw. bei niedrigeren Dosen kann eine reflektorische Tachykardie, bei höheren Dosen eine Bradykardie und im Extremfall ein Herzstillstand auftreten. Höhere Dosen können zu Bronchospasmen und zum Lungenödem führen. Muskeltremor und zentrale Krämpfe können auftreten.

b) Therapie von Intoxikationen

Timolol

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 Schrittmachertherapie erwogen werden. Bei Bronchospasmus können β₂-Sympathomimetika (als Aerosol, bei ungenügender Wirkung auch intravenös) oder Aminophyllin intravenös gegeben werden.

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

Pilocarpin

Nach versehentlicher oraler Aufnahme sind Maßnahmen der primären Detoxikation (Magenspülung, Aktivkohle, Natriumsulfat) durchzuführen.

Zur Behandlung der muskarinergen Symptome wird Atropinsulfat als Antidot intravenös appliziert, gegebenenfalls in mehrmaliger Wiederholung (Erwachsene 2–4 mg, Kinder 0,04–0,08 mg/kg Körpergewicht, maximal 4 mg). Die benötigte Gesamtdosis richtet sich nach der Symptomatik. Hierbei steht die Kontrolle der vitalen Funktionen (Herz-, Kreislauffunktion, Atmung) im Vordergrund. In schweren Fällen können Schockbehandlung und Herzmassage erforderlich werden. Krämpfe sind mit Diazepam zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiglaukomatosum, Pilocarpin – direktes Parasympathomimetikum

Timolol – Betarezeptorenblocker

ATC-Code: S01EB51, S01ED51

Timolol

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 Atemwegswiderstandes durch ein Überwiegen des Parasympathikus.

Wirkungen 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 länge-

rer 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.

Pilocarpin

Pilocarpin, ein direkt wirkendes Parasympathomimetikum, ist ein Alkaloid aus *Pilocarpus jaborandi* oder *Pilocarpus microphyllus*. Es erregt muscarinartig spezifisch die postganglionären parasympathischen Acetylcholinrezeptoren und führt bei systemischer Anwendung zu verstärkter Schweiß-, Speichel- und Bronchialsekretion sowie zu Erbrechen und Durchfall. Es stimuliert die Sekretion der gastrointestinalen Drüsen und führt zur Kontraktion der glatten Muskulatur der Bronchien, des Gastrointestinaltraktes, der Gallenwege, der ableitenden Harnwege sowie der Harnblase. Pilocarpin führt zu einer Erweiterung peripherer Gefäße, die aber nicht immer mit einer Blutdrucksenkung verbunden ist. Am Herzen wirkt es negativ chronotrop und negativ inotrop.

Tierexperimentell hat es überwiegend stimulierende, aber auch dämpfende Effekte am Zentralnervensystem.

Pilocarpin wird durch Bindung an Plasmaprotein teilweise inaktiviert.

Wirkungen am Auge

Pilocarpin bewirkt als direktes Parasympathomimetikum am Auge Pupillenverengung, Ziliarmuskeltonisierung und vermehrten Abfluss von Kammerwasser. Es bewirkt durch Ziliarmuskelkontraktion eine vorübergehende Kurzsichtigkeit, die bei jungen Personen stärker ist als bei älteren. Durch Verstärkung des Kammerwasserabflusses kommt es zu einer Verminderung des intraokularen Druckes. Möglicherweise kommt es auch zu einer Verminderung der Kammerwassersekretion durch Pilocarpin.

• TP®-Ophtal®

TP®-Ophtal® ist eine fixe Kombination von Timololhydrogenmaleat und Pilocarpinhydrochlorid.

Beide Bestandteile senken den erhöhten Augeninnendruck; dies geschieht über unterschiedliche Mechanismen, die sich gegenseitig ergänzen. Timolol senkt den Augeninnendruck vorrangig über die Reduktion der Kammerwasserbildung. Pilocarpin wirkt in erster Linie über eine Verbesserung des Kammerwasserabflusses aus der vorderen Augenkammer drucksenkend. Obwohl Pilocarpin bei alleiniger Gabe 4-mal täglich verabreicht werden muss, hat sich erwiesen, dass in der Kombination mit Timolol in TP®-Ophtal® die 2-malige Gabe pro Tag ausreichend ist.

TP®-Ophtal® senkt bei 2-mal täglicher Gabe den Augendruck ebenso stark wie die gleichzeitige Verabreichung von Timolol-Au-

gentropfen bei 2-mal täglicher Gabe und zusätzlich Pilocarpin-Augentropfen 4-mal täglich in der entsprechenden Konzentration.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Timolol

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 ^{14}C -markierten Timolols 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.

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

• Pilocarpin

Nach topischer Applikation am Auge wird Pilocarpin sehr gut resorbiert, da es aufgrund seiner Löslichkeitseigenschaften die Lipidbarriere der Hornhaut gut penetriert. In wässriger Lösung ist der pH-Wert für die Wirksamkeit von großer Bedeutung. Bei niedrigeren pH-Werten zeichnet sich die wässrige Lösung durch eine gute Haltbarkeit, aber eine schlechtere Verträglichkeit für das Auge aus. In Richtung vom sauren zum neutralen Bereich des pH-Wertes ist die Wirkung der Pilocarpinlösung bei gleicher Konzentration größer, weil die lipophile Alkaloidbase wesentlich besser als das dissoziierte Alkaloidsalz durch die Hornhaut

penetriert. Bei höheren pH-Werten wird jedoch die Stabilität wässriger Lösungen beeinträchtigt, was sich in einer niedrigeren Wirksamkeit niederschlägt. Die Formulierung einer wässrigen Pilocarpin-Augentropfenlösung stellt somit einen Kompromiss aus den Forderungen nach Stabilität, Wirksamkeit und Verträglichkeit dar.

Beim Menschen wurde ermittelt, dass 20 min nach topischer Instillation von 2 Tropfen einer 2%igen wässrigen Pilocarpinlösung in das Auge im Kammerwasser eine 0,2%ige Konzentration des Wirkstoffes vorlag.

Am Kaninchen wurde nachgewiesen, dass Pilocarpin bereits im Auge durch enzymatische Hydrolyse teilweise inaktiviert wird. Die wesentliche Ursache für den Konzentrationsabfall am Auge ist jedoch der Abtransport in den Gesamtorganismus durch das Blut.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zu den toxikologischen Eigenschaften der beiden Wirkstoffe in TP®-Ophtal® ist folgendes bekannt:

Timolol

a) Akute Toxizität

Siehe Punkt 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 tumorerzeugendes Potential

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 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 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 (1000fache 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 100fachen oralen Maximaldosis beim Menschen festgestellt, doch ergab sich hier keine eindeutige Toxizität für die Muttertiere.

Pilocarpin

a) Akute Toxizität

Siehe 4.9 Überdosierung.

Letale Effekte sind tierexperimentell durch Herzstillstand und Lungenödem bedingt.

b) Chronische Toxizität

Siehe Punkt 4.8 Nebenwirkungen.

c) Mutagenes und tumorigenes Potential

Pilocarpin war negativ in Mutagenitätstests in vitro und in vivo.

d) Reproduktionstoxizität

Ausreichende experimentelle Studien liegen nicht vor. Pilocarpin hat bei Ratten- und Hühnerembryonen teratogene Effekte gezeigt. Erfahrungen über die Sicherheit einer Anwendung in der Schwangerschaft liegen weder für eine topische noch für eine systemische Anwendung vor. Da bei topischer Anwendung eine systemische Verfügbarkeit gegeben ist, ist die Anwendung bei Schwangeren kontraindiziert.

Da nicht bekannt ist, ob der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht, darf unter der Behandlung nicht gestillt werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid; Natriumchlorid; Natriumhydroxid-Lösung (4%); Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Es bestehen Inkompatibilitäten mit alkalisch reagierenden Stoffen sowie Iod- und Silbersalzen.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Das Arzneimittel ist in unversehrter Packung 36 Monate haltbar.

Das Arzneimittel darf nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr verwendet werden (siehe Faltschachtel und Etikett).

Die Augentropfen dürfen nach Anbruch nicht länger als 6 Wochen verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C)!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 ml Augentropfen je Flasche)
Packung mit 3 × 5 ml Augentropfen je Flasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DR. WINZER PHARMA GMBH
Brunsbütteler Damm 165-173
13581 Berlin
E-Mail: winzer@bausch.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

33376.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
10.02.1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
11.03.2009

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

In Lizenz von BRUSCHETTINI s. r. l., Genua, Italien

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt