

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Timo-Stulln® 0,5 %

Augentropfen

1 ml Lösung enthält: Timololmaleat 6,84 mg entsprechend Timolol 5,0 mg.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Timololmaleat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Ophthalmikum, ein Glaukommittel und ein Betarezeptorenblocker.

- Erhöhter Augeninnendruck (okuläre Hypertension)
- Grüner Star (chronisches Weitwinkelglaukom)
- Grüner Star nach Linsenentfernung (Aphakieglaukom)
- Kindlicher grüner Star (Glaukom), wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

2-mal täglich 1 Tropfen Timo-Stulln® 0,5 % Augentropfen in den Bindehautsack des Auges tropfen.

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

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 Timololhaltigen Augentropfen wichtig.

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

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

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Dauer der Anwendung

Timo-Stulln® 0,5 % wird in den Bindehautsack eingetropt und ist für die Dauertherapie vorgesehen.

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 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Bronchiale Hyperreagibilität
- Bestehendes oder anamnestisch bekanntes Bronchialasthma
- Chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen
- Sinusbradykardie
- AV-Block zweiten und dritten Grades
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Kardiogener Schock
- Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile dieses Produktes
- Schwere allergische Rhinitis
- Dystrophische Störungen der Hornhaut

Bei Patienten mit nächtlicher Druckerhöhung sind Timololhaltige Augentropfen nicht geeignet.

Aufgrund des potenziellen Einflusses von Betarezeptorenblockern auf Blutdruck und Puls ist Vorsicht bei Patienten mit zerebraler Insuffizienz angezeigt.

Sollten sich nach Aufnahme der Behandlung mit Timo-Stulln® 0,5 % Hinweise auf eine

verminderte Hirndurchblutung ergeben, so ist eine alternative Therapie zu erwägen.

Bei Patienten mit Muskelschwäche wurde unter Betarezeptorenblockade von einer verstärkten Muskelschwäche im Sinne myasthenischer Symptome wie Diplopie, Ptosis und allgemeiner Schwäche berichtet. Sehr selten wurden Timololhaltige Augentropfen mit einer Verstärkung der Muskelschwäche bei Patienten mit Myasthenia gravis oder myasthenischer Symptomatik assoziiert.

Bei Engwinkelglaukom liegt das unmittelbare Therapieziel in einer Öffnung des Winkels mittels Engstellung der Pupille durch ein Miotikum. Timolol hat kaum oder überhaupt keinen Einfluss auf die Pupille. Wenn Timo-Stulln® 0,5 % daher zur Augeninnendrucksenkung bei Engwinkelglaukom eingesetzt wird, so sollte es in Kombination mit einem Miotikum und nicht allein verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neugeborene und Kleinkinder

In Einzelfällen 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.

Wegen der - bezogen auf das Körpergewicht - wesentlich höheren Dosierung ist bei Neugeborenen und Kleinkindern verstärkt mit systemischen Nebenwirkungen zu rechnen. Daher ist die Indikation bei Kleinkindern besonders streng zu stellen, und die Patienten sollen sorgfältig auf Anzeichen einer systemischen Betarezeptorenblockade überwacht werden.

Kinder

Über die Anwendung von Timo-Stulln® 0,5 % bei Kindern liegen keine Erfahrungen vor. Timo-Stulln® 0,5 % sollte daher bei Kindern nur bei Vorliegen eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Bitte befragen Sie hierzu Ihren Augenarzt.

Dieses Arzneimittel enthält 0,1 mg Benzalkoniumchlorid pro 1 ml.

Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Sie müssen die Kontaktlinsen vor der Anwendung dieses Arzneimittels entfernen und dürfen sie erst nach 15 Minuten wieder einsetzen.

Benzalkoniumchlorid kann auch Reizungen am Auge hervorrufen, insbesondere, wenn Sie trockene Augen oder Erkrankungen der Hornhaut (durchsichtige Schicht an der Vorderseite des Auges) haben. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn nach der Anwendung dieses Arzneimittels ein ungewöhnliches Gefühl, Brennen oder Schmerz im Auge auftritt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Adrenalin-haltigen Augentropfen kann es zu einer Erweiterung der Pupille kommen.

Die augendrucksenkende Wirkung von Timolol 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.

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

Hypotonie und/oder Bradykardie, die in der Folge zu Schwindel, Ohnmacht oder orthostatischer Hypotonie führen können, können als unerwünschte Wirkungen verstärkt auftreten, wenn Timolol zusammen mit oralen Kalziumantagonisten, Katecholaminspeicherentleerenden Präparaten oder Betarezeptorenblockern verabreicht wird.

Bei Patienten mit eingeschränkter Herz-tätigkeit sollte die gleichzeitige Gabe von Betarezeptorenblockern wie Timo-Stulln® 0,5 % und oralen oder intravenösen Kalziumantagonisten vermieden werden, da AV-Überleitungsstörungen, Linksherzinsuffizienz und Hypotonie auftreten können.

Auch bei einer gleichzeitigen Gabe von Betarezeptorenblockern und Digitalis (oder Kalziumantagonisten) kann es zu einer Verlängerung der AV-Überleitungszeit kommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit 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 Geburtstermines besteht die Möglichkeit des Auftretens von Bradykardie, Hypoglykämie und Atemdepression (neonatale Asphyxie) beim Neugeborenen. Aus diesem Grunde müssen Neugeborene in den ersten Tagen nach der Geburt sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Timolol tritt auch bei der Anwendung am Auge 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

Sehr selten können Sehstörungen, Doppelsehen, Kopfschmerzen, Schwächegefühl, Übelkeit und Schwindel auftreten.

Timo-Stulln® 0,5 % hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

Selten: kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Augen

Reizerscheinungen an den Augen, wie Konjunktivitis, Blepharitis, Keratitis sowie Sehstörungen, Diplopie, Ptosis herabgesetzte Hornhautsensibilität, Sehstörungen, Aderhautabhebung nach fistulierenden Operationen und Trockenheitsgefühl der Augen.

Nach Absetzung kann die Wirkung mehrere Tage anhalten. Werden Timolol-haltige 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.

Systemische Nebenwirkungen

Wie andere lokal am Auge verabreichte Medikamente kann Timo-Stulln® 0,5 % systemisch resorbiert werden. Bei lokaler Anwendung eines Betablockers kann es deshalb zu den gleichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommen wie unter systemischer Betablockertherapie.

Die folgenden Nebenwirkungen traten entweder bei lokaler Anwendung von dieser oder anderen Darreichungsformen Timololhaltiger Augentropfen in klinischen Prüfungen auf oder wurden seit der Markteinführung berichtet:

Herz-Kreislauf-System

Bradykardie, Arrhythmie, Hypotonie, Synkopen, AV-Block, zerebrovaskulärer Insult, zerebrale Ischämie, Herzinsuffizienz, Palpitationen, Herzstillstand, Ödeme, Claudicatio intermittens, Ravnaud-Syndrom, kalte Hände und Füße, Schmerzen im Brustraum.

Nervensystem und psychische Störungen

Kopfschmerzen, Benommenheit, Depressionen, Schlaflosigkeit, Alpträume, Gedächtnisverlust, Verstärkung der objektiven und subjektiven Symptome bei Myasthenia gravis, Parästhesien, Verminderung der Libido.

Nicht bekannt: Halluzination

Haut

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

Respirationstrakt

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

Nach Anwendung von Timolol-haltigen Augentropfen über schwere Atemwegs- und Herzreaktionen berichtet bis hin zu Todesfällen aufgrund von Bronchospasmen bei Asthmatikern und in seltenen Fällen aufgrund von Herzversagen.

Gastrointestinale Beschwerden

Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Mundtrockenheit.

Endokrines System

Verdeckung hypoglykämischer Symptome bei insulinabhängigen Diabetikern.

Funktionsstörungen des Ohrs und des Innenohrs

Tinnitus.

Störungen des Immunsystems

systemischer Lupus erythematodes.

Funktionsstörungen der Fortpflanzungsorgane und der Brust

Induratio penis plastica.

Sonstige Nebenwirkungen

Schwächegefühl, Schwindel.

In sehr seltenen Fällen wurden bei einigen Patienten mit stark geschädigter Hornhaut im Zusammenhang mit der Anwendung von phosphathaltigen Augentropfen Fälle von Kalkablagerungen in der Hornhaut berichtet.

Hinweise

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

Weiche Kontaktlinsen sollten nicht getragen werden, wenn mit Benzalkoniumchlorid konservierte Timolol-haltige Augentropfen angewendet werden.

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de 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 intensiv-medizinischen 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika, Glaukommittel und Miotika – Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten – Timolol

ATC-Code: S01ED01 – Sinnesorgane

Timolol ist ein nicht-selektiver Beta-rezeptorenblocker ohne nennenswerte sympathomimetische Eigenwirkung oder lokalanästhetische (membranstabilisierende) Eigenschaften. Timolol hemmt sowohl die β1-Rezeptoren, die vorwiegend am Herzmuskel lokalisiert sind, als auch die β2-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.

Wirkmechanismus

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

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

Eine 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 Augeninnendruckes ist nach ein bis zwei Stunden erreicht. Eine deutliche Verminderung des Augeninnen-

drucks hält unter Timolol-haltigen Augentropfen mit 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 betragen 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 C14-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 wurden 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 maximal gemessenen Plasmaspiegel waren 9,6 ng/ml bei einer Dosierung von 2 x 2 Tropfen. Die maximalen Plasmaspiegel wurden nach 30–90 Minuten erreicht.

Es zeigte sich in einigen Fällen, dass die Anwendung von Timolol-haltigen 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-haltiger Augentropfen 34 ng/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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.

Mutagenität

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

Tumorerzeugendes Potential

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 300-fach höhere Dosis erhalten hatten, als die empfohlene orale Maximaldosis beim Menschen (1 mg/kg/Tag). Bei Ratten, die eine 25- bis 100-fache Dosis der empfohlenen oralen Maximaldosis beim Menschen erhalten hatten, traten derartige Veränderungen nicht auf. In einer 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 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 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.

Reproduktionstoxizität

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 Feten 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

Benzalkoniumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph. Eur.), Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung

Die Flasche ist nach erstmaligem Öffnen vier Wochen verwendbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten.

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit Augentropfenflaschen mit Schraubkappe und Sicherheitsring aus LDPE.

Packungsgrößen:

1 x 5 ml
3 x 5 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharma Stulln GmbH
Werksstraße 3
92551 Stulln

Tel. (09435) 3008 - 0
Fax (09435) 3008 - 99

Internet: www.pharmastulln.de
E-Mail: info@pharmastulln.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

30346.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.07.2010 / --- (Nachzulassung)

10. STAND DER INFORMATION

02/2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig