

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Travoprost AL 40 Mikrogramm/ml Augentropfen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Lösung enthält 40 Mikrogramm Travoprost.
Durchschnittliche Wirkstoffmenge pro Tropfen: 0,97 – 1,4 Mikrogramm.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Benzalkoniumchlorid 150 Mikrogramm/ml,
Macrogolglycerolhydroxystearat 5 mg/ml
(siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Augentropfen

Klare, farblose Lösung.
pH-Wert: 5,5–7,0
Osmolalität: 266–294 mosm/kg

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei erwachsenen Patienten mit okulärer Hypertension oder Offenwinkelglaukom (siehe Abschnitt 5.1).

Zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Monaten bis <18 Jahren mit okulärer Hypertension oder kindlichem Glaukom (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anwendung bei Erwachsenen einschließlich älterer Patienten

Travoprost AL wird in einer Dosierung von 1-mal täglich 1 Tropfen in den Bindehautsack des (der) betroffenen Auges(n) eingetropft. Die optimale Wirkung wird erreicht, wenn abends getropft wird.

Verschließen des Tränenkanals oder sanftes Schließen des Augenlids nach der Anwendung wird empfohlen. Dadurch können die systemische Aufnahme von Arzneimitteln, die über die Augen verabreicht werden, verringert und systemische Nebenwirkungen gemindert werden.

Wird mehr als ein topisches Ophthalmikum angewendet, müssen die einzelnen Anwendungen mindestens 5 Minuten auseinander liegen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn eine Anwendung vergessen wurde, sollte die Behandlung planmäßig mit der nächsten Anwendung fortgesetzt werden. Die Dosierung sollte einen Tropfen täglich pro Auge nicht überschreiten.

Wird die Behandlung von einem anderen topischen Antiglaukomatoseum auf Travoprost AL umgestellt, sollte das vorherige Präparat abgesetzt und die Behandlung mit Travoprost AL am folgenden Tag begonnen werden.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Travoprost ist bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion sowie

bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Nierenfunktion untersucht worden (Kreatinin-Clearance nicht weniger als 14 ml/min). Bei diesen Patienten ist keine Anpassung der Dosierung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Travoprost kann bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Monaten bis <18 Jahren in der gleichen Dosierung wie bei Erwachsenen angewandt werden. Allerdings sind die Daten für die Altersklasse 2 Monate bis <3 Jahre (9 Patienten) begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Travoprost sind an Patienten unter 2 Monaten nicht untersucht worden. Hierzu liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

Kontaktlinsenträger sollten auf Abschnitt 4.4 aufmerksam gemacht werden.

Der Patient sollte die umhüllende Schutzfolie erst unmittelbar vor dem ersten Gebrauch entfernen. Um Kontaminationen von Tropferspitze und Lösung zu vermeiden, dürfen weder das Augenlid noch die Augenumgebung oder andere Oberflächen mit der Tropferspitze in Berührung kommen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Veränderung der Augenfarbe

Travoprost kann die Augenfarbe allmählich verändern, indem es die Anzahl der Melanosomen (Pigmentgranulae) der Melanozyten erhöht. Vor Therapiebeginn müssen Patienten auf eine möglicherweise dauerhafte Veränderung der Irisfarbe hingewiesen werden. Die unilaterale Behandlung kann eine bleibende Heterochromie zur Folge haben. Langzeitwirkungen auf die Melanozyten und etwaige Konsequenzen daraus sind derzeit nicht bekannt. Die Veränderung der Irisfarbe geschieht langsam und kann über Monate bis Jahre hinweg unbemerkt bleiben. Diese Veränderung der Augenfarbe trat vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbigen Iriden auf wie zum Beispiel blaubrauner, graubrauner, gelbbrauner und grünbrauner Irisfarbe, jedoch auch bei Patienten mit braunen Augen. Typischerweise breitet sich die braune Pigmentierung vom Bereich um die Pupille herum konzentrisch aus bis hin zur Peripherie des betroffenen Auges. Aber die Iris kann auch ganz oder teilweise brauner werden. Nach Therapieabbruch ist keine weitere Erhöhung des Gehaltes an braunem Irispigment beobachtet worden.

Veränderungen der periorbitalen Region/Augenlider

In kontrollierten klinischen Studien wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Travoprost bei 0,4% der Patienten von einem Dunklerwerden der periorbitalen Haut und/oder der Augenliderhaut berichtet. Auch Veränderungen der periorbitalen Region und der Augenlider einschließlich ver-

tieftem Lidsulkus wurden mit Prostaglandinanaloga beobachtet.

Travoprost kann allmählich die Wimpern der behandelten Augen verändern. Diese Veränderungen wurden bei etwa der Hälfte aller Patienten aus den klinischen Studien beobachtet und umfassen eine Zunahme der Länge, der Dicke, der Pigmentierung und/oder der Anzahl der Wimpern. Der Mechanismus der Veränderungen der Wimpern und die Langzeitfolgen sind derzeit nicht bekannt.

Travoprost hat bei Untersuchungen an Affen leichte Fissuren der Lider verursacht. Dieser Effekt wurde jedoch während der klinischen Studien nicht beobachtet und scheint artspezifisch zu sein.

Es existieren keine Erfahrungen mit Travoprost bei entzündlichen Augenerkrankungen; auch nicht bei neovaskulärem, Winkelblock-, Engwinkel- oder kongenitalem Glaukom und nur begrenzte Erfahrungen bei Augenerkrankungen auf Grund einer Schilddrüsenüberfunktion, Offenwinkelglaukom bei pseudophaken Patienten sowie bei Pigmentglaukom oder Pseudoexfoliationsglaukom. Daher sollte Travoprost bei Patienten mit akuter Entzündung des Auginneren unter Vorsicht eingesetzt werden.

Aphake Patienten

Aus Behandlungen mit Prostaglandin-F_{2α}-Analoga wurden Makulaödeme berichtet.

Bei aphaken Patienten, pseudophaken Patienten mit Hinterkapselriss oder mit Vorderkammerlinse oder Patienten mit bekannten Risikofaktoren für ein zystoides Makulaödem ist Travoprost mit Vorsicht anzuwenden.

Iritis/Uveitis

Bei Patienten mit bekannter Prädisposition für Iritis/Uveitis sollte Travoprost mit Vorsicht angewendet werden.

Hautkontakt

Der Hautkontakt mit Travoprost muss vermieden werden, da an Kaninchen gezeigt wurde, dass Travoprost über die Haut resorbiert wird.

Benzalkoniumchlorid, welches regelmäßig in Augentropfen zur Konservierung verwendet wird, kann punktierte Keratinopathien und/oder toxische, ulzerative Keratinopathien verursachen. Da Travoprost AL Benzalkoniumchlorid enthält, ist bei längerer und häufiger Anwendung eine engmaschige Überwachung angezeigt.

Prostaglandine und Prostaglandinanaloga sind biologisch aktive Stoffe und können durch die Haut resorbiert werden. Schwangere Frauen oder Frauen, die schwanger werden wollen, sollten geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen, um den direkten Kontakt mit dem Flascheninhalt zu vermeiden. Bei unbeabsichtigtem Kontakt mit dem Flascheninhalt sollte die betroffene Stelle sofort sorgfältig gereinigt werden.

Kontaktlinsen

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 frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.

Sonstige Bestandteile

Macrogolglycerolhydroxystearat kann Hautreizungen hervorrufen

Kinder und Jugendliche

Die Daten zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit für die Altersklasse 2 Monate bis <3 Jahre (9 Patienten) sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Zur Anwendung bei Kindern unter 2 Monaten liegen keine Daten vor.

Für Kinder <3 Jahren, die insbesondere von PKG (primärem kongenitalem Glaukom) betroffen sind, bleibt ein chirurgischer Eingriff (z.B. Trabekulotomie/Goniotomie) nach wie vor die Primärtherapie.

Zur Langzeitanwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Daten vor.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Kontrazeption

Travoprost darf nicht von Frauen angewendet werden, die schwanger werden können, ohne dass ausreichende schwangerschaftsverhütende Maßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Travoprost hat schädliche pharmakologische Wirkungen auf die Schwangerschaft und/oder den Foetus/das Neugeborene. Travoprost darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Travoprost aus Augentropfen in die Muttermilch übergehen kann. Tierstudien zeigen, dass Travoprost und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Daher wird die Anwendung von Travoprost während der Stillzeit nicht empfohlen.

Fertilität

Zur Auswirkung von Travoprost auf die Fertilität des Menschen liegen keine Daten vor. In Tierstudien beeinflusste Travoprost die Fertilität nicht bei Dosen, die mehr als 250-fach über der maximal empfohlenen okulären Dosis des Menschen lagen.

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

Travoprost hat keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wie bei allen Augentropfen können vorübergehendes Verschwommensehen und andere Seheinschränkungen die Fähigkeit beeinträchtigen, am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen. Wenn sich nach dem Eintropfen Verschwommensehen einstellt, dürfen Patienten nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten in klinischen Studien mit Travoprost beobachteten Nebenwirkungen waren okuläre Hyperämie und Irishyperpigmentation. Diese traten bei ca. 20% bzw. 6% der Patienten auf.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der nachstehenden Nebenwirkungen werden folgendermaßen definiert: 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) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmen-

dem Schweregrad angeordnet. Sie wurden in klinischen Studien mit Travoprost beobachtet oder nach dessen Markteinführung gemeldet.

Kinder und Jugendliche

In einer 3-monatigen Phase-III-Studie sowie einer 7-tägigen Pharmakokinetik-Studie mit insgesamt 102 pädiatrischen Patienten, die mit Travoprost behandelt wurden, waren Typ und Charakteristiken der beobachteten Nebenwirkungen ähnlich wie bei Erwachsenen. Auch die Sicherheitsprofile bei Kurzzeitbehandlung waren in den verschiedenen pädiatrischen Untergruppen ähnlich (siehe Abschnitt 5.1). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei den pädiatrischen Patienten waren okuläre Hyperämie (16,9%) und Wimpernwachstum 6,5%). In einer ähn-

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|--|---------------|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Selten | Herpes simplex, Keratitis herpetica |
| Erkrankungen des Immunsystems | Gelegentlich | Überempfindlichkeit, jahreszeitlich bedingte Allergie |
| Psychiatrische Erkrankungen | Nicht bekannt | Depression, Angst |
| Erkrankungen des Nervensystems | Gelegentlich | Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Gesichtsfelddefekt |
| | Selten | Dysgeusie |
| Augenerkrankungen | Sehr häufig | Okuläre Hyperämie |
| | Häufig | Irishyperpigmentierung, Augenschmerzen, Augenbeschwerden, trockenes Auge, Augenjucken, Augenreizung |
| | Gelegentlich | Hornhauterosion, Uveitis, Iritis, Vorderkammer-Entzündung, Keratitis, Keratitis punctata, Photophobie, Augenausfluss, Blepharitis, Augenliderythem, Periorbitalödem, Augenlidpruritus, verminderter Visus, verschwommenes Sehen, Tränensekretion verstärkt, Konjunktivitis, Ektropium, Katarakt, Lidrandverkrustungen, Wimpernwachstum, Verfärbung der Wimpern, Asthenopie. |
| | Selten | Iridozyklitis, Augenentzündung, Photopsie, Ekzem Augenlider, Bindehautödem, Halos sehen, Bindehautfokelle, Hypoästhesie des Auges, Entzündung der Meibom-Drüsen, Vorderkammerpigmentierung, Mydriasis, Verdickung von Wimpern. |
| | Nicht bekannt | Makulaödem, eingesunkene Augen |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Nicht bekannt | Vertigo, Tinnitus |
| Herzerkrankungen | Gelegentlich | Palpitationen |
| | Selten | unregelmäßige Herzfrequenz, erniedrigte Herzfrequenz |
| | Nicht bekannt | Brustkorbschmerz, Bradykardie, Tachykardie |
| Gefäßerkrankungen | Selten | diastolischer Blutdruck erniedrigt, systolischer Blutdruck erhöht, Hypotonie, Hypertonie |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Gelegentlich | Dyspnoe, Asthma, Nasenverstopfung, Reizungen des Rachenraums |
| | Selten | Atemerkrankung, Schmerzen im Oropharynx, Husten, Dysphonie |
| | Nicht bekannt | Asthma verschlimmert |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Selten | Peptisches Ulkusrezidiv, gastrointestinale Erkrankung, Obstipation, Mundtrockenheit |
| | Nicht bekannt | Diarrhö, Abdominalschmerz, Übelkeit |

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|--|---------------|---|
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Gelegentlich | Hauthyperpigmentierung (periculär), Hautverfärbung, Haarstrukturveränderung, Hypertrichose |
| | Selten | allergische Dermatitis, Kontaktdermatitis, Erythem, Ausschlag, Veränderungen der Haarfarbe, Madarosis |
| | Nicht bekannt | Pruritus, Haarwachstum anomal |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Selten | Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems |
| | Nicht bekannt | Arthralgie |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Nicht bekannt | Dysurie, Harninkontinenz |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Selten | Asthenie |
| Untersuchungen | Nicht bekannt | prostataspezifisches Antigen erhöht |

lichen 3-monatigen Studie mit erwachsenen Patienten traten diese Ereignisse mit einer Inzidenz von 11,4% bzw. 0,0% auf.

Im Vergleich einer 3-monatigen pädiatrischen Studie (n=77) mit einer ähnlichen Studie mit Erwachsenen (n=185) traten zusätzliche pädiatrische Nebenwirkungen auf. Sie umfassten Augenliderythem, Keratitis, verstärkte Tränensekretion und Photophobie jeweils als Einzelereignisse mit einer Inzidenz von 1,3% gegenüber 0,0% bei Erwachsenen.

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

Es sind keine Fälle von Überdosierung bekannt geworden. Eine topische Überdosierung ist unwahrscheinlich und dürfte keine toxische Wirkung haben. Topisch überdosiertes Travoprost kann mit lauwarmem Wasser aus den Augen gespült werden. Bei einem Verdacht der Einnahme von Travoprost ist die Behandlung symptomatisch und unterstützend.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmologika-Antiglaukomatosa und Mitotika-Prostaglandinanaloga
ATC-Code: S01EE04

Wirkmechanismus

Travoprost, ein Prostaglandin-F_{2α}-Analogon, ist ein hochselektiver Vollagonist mit hoher

Affinität zum Prostaglandin-FP-Rezeptor und senkt den intraokulären Druck durch Steigerung des Kammerwasserabflusses über das trabekuläre Maschenwerk und uveosklerale Abflusskanäle. Beim Menschen tritt die Senkung des intraokulären Drucks ungefähr 2 Stunden nach dem Eintropfen ein, die maximale Wirkung ist nach 12 Stunden erreicht. Eine signifikante intraokuläre Drucksenkung kann nach einmaligem Tropfen länger als 24 Stunden anhalten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei Ausgangswerten des Intraokularsdrucks von 24 bis 26 mmHg zeigte sich in einer klinischen Studie, die Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension umfasste, eine Reduzierung um 8 bis 9 mmHg (ca. 33%) bei einer 1 x täglichen Gabe von Travoprost (Polyquaternium-1-konserviert) am Abend. Daten zur Begleittherapie von Travoprost mit Timolol 0,5% und limitierte Daten mit Brimonidin 0,2%, die in klinischen Studien erhoben wurden, zeigten eine additive Wirkung von Travoprost mit diesen Glaukomarzneimitteln. Zur Begleittherapie mit anderen okulär hypotensiv wirkenden Arzneimitteln liegen keine klinischen Daten vor.

Sekundärpharmakologie

Travoprost erhöhte nach 7 Tagen topischer okulärer Anwendung signifikant den Blutfluss im Sehnervenkopf des Kaninchens (1-mal täglich 1,4 Mikrogramm).

An Kulturen menschlicher Hornhautzellen sowie nach topischer Applikation am Kaninchenaugenauge zeigte sich, dass – verglichen mit Augentropfen, die mit Benzalkoniumchlorid

konserviert sind – mit Polyquaternium-1 konserviertes Travoprost nur eine minimale Oberflächentoxizität am Auge aufweist.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Travoprost bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Monaten bis unter 18 Jahren wurde in einer 12-wöchigen, doppelt maskierten klinischen Studie mit Travoprost im Vergleich zu Timolol untersucht. Eingeschlossen waren 152 Patienten, bei denen eine okuläre Hypertension oder ein kindliches Glaukom diagnostiziert war. Die Patienten erhielten entweder einmal täglich Travoprost 0,004% oder zweimal täglich Timolol 0,5% (bzw. 0,25% für Patienten unter drei Jahren). Der primäre Wirksamkeitseindpunkt war die Veränderung des intraokulären Drucks (IOD) in der Studienwoche 12 gegenüber dem Ausgangswert. Die mittleren IOD-Senkungen waren in der Travoprost- und in der Timololgruppe gleich (siehe Tabelle 1).

In der Gruppe der 3- bis unter 12-Jährigen (n=36) und bei den 12- bis unter 18-Jährigen (n=26) war die mittlere IOD-Senkung in Woche 12 ähnlich derjenigen in der Timololgruppe. In der Travoprostgruppe betrug die mittlere IOD-Veränderung in Woche 12 im Mittel 1,8 mmHg in der Altersklasse 2 Monate bis unter 3 Jahre und 7,3 mmHg in der Timololgruppe. Die Daten zur Wirksamkeit in dieser Gruppe basieren auf nur 6 Timololpatienten und nur 9 Travoprostpatienten; vier Travoprostpatienten zeigten im Mittel in Woche 12 keine relevante IOD-Senkung im Vergleich zu 0 Patienten in der Timololgruppe. Für Kinder unter 2 Lebensmonaten liegen keine Daten vor.

Die IOD-Wirkung machte sich nach der zweiten Behandlungswoche bemerkbar und hielt während der 12-wöchigen Studiendauer in allen Altersgruppen einheitlich an.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Travoprost ist ein Ester-Prodrug. Es wird durch die Hornhaut resorbiert, wo der Isopropylester zur aktiven freien Säure hydrolysiert wird. Studien am Kaninchen ergaben ein bis zwei Stunden nach der topischen Applikation von Travoprost maximale Wirkstoffspiegel von 20 ng/ml freie Säure im Kammerwasser. Die Kammerwasserkonzentration nahm mit einer Halbwertszeit von ungefähr 1,5 Stunden ab.

Verteilung

Nach topischer okulärer Anwendung am Auge von Travoprost an gesunden Proban-

Tabelle 1 – Vergleich der Änderungen der IOD-Ausgangswertwerte (mmHg) in Woche 12.

| Travoprost | | | Timolol | | |
|------------|-----------------|----|-----------------|-----------------------------------|-------------|
| N | Mittelwert (SE) | N | Mittelwert (SE) | Mittelwertsdifferenz ^a | (95% KI) |
| 53 | -6,4 (1,05) | 60 | -5,8 (0,96) | -0,5 | (-2,1; 1,0) |

SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall;

^a Mittelwertsdifferenz bedeutet Travoprost – Timolol. Die Schätzungen basieren auf Least-Square-Mittelwerten aus einem statistischen Modell, das korrelierte intraindividuelle IOD-Messungen der Patienten berücksichtigt. Das Modell beinhaltet die primäre Diagnose sowie die IOD-Ausgangswerte der Patientengruppen.

den wurde eine geringe systemische Belastung durch die aktive freie Säure nachgewiesen. 10 bis 30 Minuten nach Anwendung wurden Spitzenkonzentrationen von bis zu 25 pg/ml der aktiven freien Säure beobachtet. In der Folge fielen die Plasmaspiegel innerhalb von 1 Stunde nach der Anwendung schnell unter die Nachweisgrenze der Gehaltsbestimmungsmethode von 10 pg/ml. Die Eliminierungshalbwertszeit der aktiven freien Säure nach topischer Gabe konnte aufgrund ihrer geringen Plasmakonzentrationen und der raschen Ausscheidung nicht bestimmt werden.

Biotransformation

Travoprost und die aktive freie Säure werden hauptsächlich über den Metabolismus ausgeschieden. Die systemische Metabolisierung ähnelt derjenigen von endogenem Prostaglandin-F_{2α}, die durch Reduktion der 13-14 Doppelbindung, Oxidation der 15-Hydroxyl-Gruppe und β-oxidative Abspaltung an der oberen Seitenkette charakterisiert ist.

Elimination

Die freie Säure von Travoprost und deren Metaboliten werden in erster Linie über die Nieren ausgeschieden. Travoprost ist bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion sowie bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Nierenfunktion untersucht worden (Kreatinin-Clearance nicht weniger als 14 ml/min). Bei diesen Patienten ist keine Anpassung der Dosierung notwendig.

Kinder und Jugendliche

Eine pharmakokinetische Studie mit pädiatrischen Patienten im Alter von 2 Monaten bis <18 Jahren ergab eine sehr niedrige Plasmaexposition der freien Säure von Travoprost in einem Konzentrationsbereich beginnend unterhalb der Quantifizierungsgrenze (10 pg/ml) bis zu 54,5 pg/ml. In vier vorausgegangenen pharmakokinetischen Studien mit Erwachsenen lagen die Plasmakonzentrationen der freien Säure von Travoprost zwischen der Quantifizierungsgrenze und 52,0 pg/ml. Da die Plasmakonzentrationen in allen Studien in der Regel nicht bestimmbar waren, können auch keine statistischen Vergleiche der verschiedenen Altersklassen vorgenommen werden. Es zeigt sich jedoch, dass die Plasmaexposition der freien Säure von Travoprost bei topischer Anwendung von Travoprost in allen untersuchten Altersklassen extrem niedrig ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien an Affen zur okulären Toxizität führte die 2-mal tägliche Gabe von 0,45 µg Travoprost zu vermehrtem Auftreten von Fissuren der Lider. Bei Affen fiel bei topischer okulärer Anwendung von Travoprost (2-mal tägliche Anwendung am rechten Auge über ein Jahr hinweg in Konzentrationen bis zu 0,012%) keine systemische Toxizität auf.

Studien zur Reproduktionstoxikologie mit systemischer Gabe wurden an Ratten, Mäusen und Kaninchen durchgeführt. Die Befunde stehen im Einklang mit der agonistischen Aktivität an FP-Rezeptoren des Uterus und umfassen frühe Embryoletalität, Verlust nach Einnistung und Foetotoxizität. Während der Organogenese bei trächtigen

Ratten führte die systemische Gabe von Travoprost, die der 200-fachen klinischen Dosierung entsprach, zu einem erhöhten Auftreten von Missbildungen. Im Fruchtwasser und im foetalen Gewebe von schwangeren Ratten, denen 3H-Travoprost gegeben wurde, fanden sich geringe Mengen an Radioaktivität. Reproduktions- und Entwicklungsstudien zeigten deutliche Auswirkungen auf den Verlust der Foeten mit einer hohen Rate bei Ratten und Mäusen (180 pg/ml bzw. 30 pg/ml Plasmakonzentration) bei Belastungen, die dem 1,2- bis 6-Fachen der klinischen Exposition (bis 25 pg/ml) entsprachen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid, Borsäure, Natriumedetat (Ph.Eur.), Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.), Mannitol, Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung), Trometamol, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Mit Travoprost und thiomersalhaltigen Arzneimitteln wurden spezifische *In-vitro* Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Dabei sind keine Ausfällungen beobachtet worden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

4 Wochen nach dem erstmaligen Öffnen nicht mehr verwenden

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor dem Öffnen: Flasche in der Schutzhülle aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nach dem ersten Öffnen: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige Polypropylen (PP) 5 ml Flasche mit einem transparenten LDPE-Tropfer und einem weißen HDPE-Schraubverschluss. Die Flasche ist in einer PET/Alu/PE-Schutzhülle verpackt.

1 Flasche enthält 2,5 ml Augentropfen.

Originalpackung mit 1 x 2,5 ml und 3 x 2,5 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

87740.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

03.09.2014

10. Stand der Information

Dezember 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin