

Travoprost-ratiopharm[®] 40 Mikrogramm/ml Augentropfen

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Travoprost-ratiopharm[®] 40 Mikrogramm/ml Augentropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 40 Mikrogramm Travoprost.

1 Tropfen enthält etwa 1,2 Mikrogramm Travoprost.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Lösung enthält 0,15 mg Benzalkoniumchlorid und 5 mg Macrogolglycerolhydroxystearat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Klare, farblose Lösung; pH 5,5-7,0; Osmolalität 280 mOsmol/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-ratiopharm[®] wird in einer Dosierung von einmal täglich 1 Tropfen in den Bindehautsack des betroffenen Auges/der betroffenen Augen eingetropfelt.

Die optimale Wirkung wird erreicht, wenn das Arzneimittel abends angewendet wird.

Verschließen des Tränenkanals oder sanftes Schließen des Augenlids nach der Anwendung wird empfohlen. Dadurch kann die systemische Aufnahme von Arzneimitteln, die über die Augen angewendet werden, verringert werden und zu einer Abnahme systemischer Nebenwirkungen führen.

Wird mehr als ein topisches Ophthalmikum angewendet, müssen die einzelnen Anwendungen mindestens 5 Minuten auseinander liegen.

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

Wird die Behandlung von einem anderen topischen Antiglaukomatoseum auf Travoprost umgestellt, sollte das zuvor angewendete Arzneimittel abgesetzt und die Behandlung mit Travoprost 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 (Kreatinin-Clearance nicht weniger als 14 ml/min) untersucht worden. Bei diesen Patienten ist keine Anpassung der Dosierung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Travoprost-ratiopharm[®] 40 Mikrogramm/ml

Augentropfen

ratiopharm

Kinder und Jugendliche

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

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

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge

Zu Patienten mit Kontaktlinsen, siehe Abschnitt 4.4.

Der Patient sollte den umhüllenden Beutel 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 z. B. blaubrauner, graubrauner, gelbbrauner oder 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 Iripigment beobachtet worden.

Veränderungen der periorbitalen Region und der 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 Augenlidhaut berichtet. Veränderungen der periorbitalen Region und der Augenlider einschließlich vertieftem Lidsulkus wurden auch 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 Pigment- 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.

Travoprost-ratiopharm[®] 40 Mikrogramm/ml

Augentropfen

ratiopharm

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. Im unwahrscheinlichen Fall eines Kontaktes mit einer größeren Menge des Flascheninhalts sollte die betroffene Stelle sofort sorgfältig gereinigt werden.

Kontaktlinsen

Die Patienten müssen angewiesen werden, die Kontaktlinsen vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.

Kinder und Jugendliche

Die Daten zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit für die Altersklasse von 2 Monaten 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.

Sonstige Bestandteile

Benzalkoniumchlorid

Es liegen Berichte vor, dass Benzalkoniumchlorid Reizungen am Auge und trockene Augen hervorrufen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen kann. Es sollte bei Patienten mit trockenen Augen und bei Patienten mit geschädigter Hornhaut mit Vorsicht angewendet werden.

Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

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.

Macroglyglycerolhydroxystearat

Kann Hautreizungen hervorrufen.

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 einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wie bei allen Augentropfen können aber 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.

Travoprost-ratiopharm® 40 Mikrogramm/ml

Augentropfen

ratiopharm

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu den nachstehenden Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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 ($< 1/10.000$) oder Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeordnet. Die Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Travoprost beobachtet oder nach dessen Markteinführung gemeldet.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit, jahreszeitbedingte Allergie
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Depression, Angst, Insomnie
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen
	Selten	Schwindelgefühl, Gesichtsfelddefekt, 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, Periorbital-ödem, Augenlidpruritus, verminderter Visus, verschwommenes Sehen, Tränensekretion verstärkt, Konjunktivitis, Ektropium, Katarakt, Lidrandverkrustungen, Wimpernwachstum
	Selten	Iridozyklitis, Herpes simplex am Auge, Augentzündung, Photopsie, Ekzem an den Augenlidern, Bindehautödem, Halos sehen, Bindehautfölkkel, Hypoästhesie des Auges, Trichiasis, Entzündung der Meibom-Drüsen, Vorderkammerpigmentierung, Mydriasis, Asthenopie, Verfärbung der Wimpern, Verdickung von Wimpern
	Nicht bekannt	Makulaödem, vertiefte Lidfurche
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Nicht bekannt	Vertigo, Tinnitus
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen
	Selten	unregelmäßige Herzfrequenz, erniedrigte Herzfrequenz
	Nicht bekannt	Brustkorbschmerz, Bradykardie, Tachykardie, Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	Selten	diastolischer Blutdruck erniedrigt, systolischer Blutdruck erhöht, Hypotonie, Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Husten, verstopfte Nase, Reizungen des Rachenraums
	Selten	Dyspnoe, Asthma, Atemwegserkrankung, Schmerzen im Oropharynx, Dysphonie, allergische Rhinitis, trockene Nasenschleimhaut
	Nicht bekannt	Asthma verschlimmert, Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Selten	peptisches Ulkusrezidiv, gastrointestinale Erkrankung, Obstipation, Mundtrockenheit
	Nicht bekannt	Diarrhoe, Abdominalschmerz, Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Hauthyperpigmentierung (periokulär), Hautverfärbung, Haarstrukturveränderung, Hypertrichose
	Selten	allergische Dermatitis, Kontaktdermatitis, Erythem, Hautausschlag, Veränderungen der Haarfarbe, Madarosis

Travoprost-ratiopharm[®] 40 Mikrogramm/ml

Augentropfen

ratiopharm

	Nicht bekannt	Pruritus, Haarwachstum anomal
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Selten	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt	Dysurie, Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Asthenie
Untersuchungen	Nicht bekannt	prostataspezifisches Antigen erhöht

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 Charakteristika 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 ähnlichen 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-ratiopharm[®] ist die Behandlung symptomatisch und unterstützend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmologika-Antiglaukomatosa und Miotika-Prostaglandin-Analoga

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 Intraokularendrucks 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 einmal täglichen Gabe von Travoprost 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 (einmal täglich 1,4 Mikrogramm) signifikant den Blutfluss im Sehnervenkopf des Kaninchens.

Travoprost-ratiopharm[®] 40 Mikrogramm/ml

Augentropfen

ratiopharm

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 doppelblinden 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 3 Jahren). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt 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 ähnlich (siehe Tabelle 1).

In den Altersklassen der 3- bis unter 12-Jährigen (n=36) und der 12- bis unter 18-Jährigen (n=26) war in der Travoprostgruppe die mittlere IOD-Senkung in Woche 12 ähnlich derjenigen in der Timololgruppe. In der Altersklasse 2 Monate bis unter 3 Jahre betrug die mittlere IOD-Senkung in Woche 12 im Mittel 1,8 mmHg in der Travoprostgruppe und 7,3 mmHg in der Timololgruppe. Die Daten zur Wirksamkeit in dieser Gruppe basieren auf nur 6 Timololpatienten und 9 Travoprostpatienten. 4 Travoprostpatienten zeigten im Mittel in Woche 12 keine relevante IOD-Senkung im Vergleich zu 0 Patienten in der Timololgruppe. Für Kinder unter 2 Monaten liegen keine Daten vor.

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

Tabelle 1: Vergleich der Änderungen der IOD-Ausgangsmittelwerte (mmHg) in Woche 12

Travoprost		Timolol		Mittelwertsdifferenz ^a	(95% KI)
n	Mittelwert (SE)	n	Mittelwert (SE)		
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.

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 topisch okulärer Anwendung von Travoprost an gesunden Probanden 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-F2 α , die durch Reduktion der 13-14 Doppelbindung, Oxidation der 15-Hydroxyl-Gruppe und β -oxidative Abspaltung an der oberen Seitenkette charakterisiert ist.

Eliminierung

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

Travoprost-ratiopharm[®] 40 Mikrogramm/ml Augentropfen

ratiopharm

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 zweimal tägliche Gabe von 0,45 µg Travoprost zu vermehrtem Auftreten von Fissuren der Lider. Bei Affen fiel bei topischer okulärer Anwendung von Travoprost (zweimal tägliche Anwendung am rechten Auge über ein Jahr hinweg in Konzentrationen bis zu 0,012 %) keine systemische Toxizität auf.

Reproduktionstoxische Studien 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 trächtigen 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 Expositionen, die dem 1,2- bis 6-fachen der klinischen Exposition (bis zu 25 pg/ml) entsprachen.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental risk assessment [ERA])

Travoprost gilt als persistente, bioakkumulierbare und toxische (PBT) Substanz. Trotz der sehr geringen Menge Travoprost, die Patienten mittels Augentropfen anwenden, kann ein Risiko für die Umwelt nicht ausgeschlossen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid-Lösung
Macroglycerohydroxystearat (Ph.Eur.)
Trometamol
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Borsäure
Mannitol (Ph.Eur.)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 4 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Aufbewahrungsbedingungen vor Anbruch des Arzneimittels: Die Flasche im Beutel aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nach Anbruch sind für dieses Arzneimittel keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchscheinende 5-ml-Flasche aus PP mit transparenter Tropferspitze aus LDPE und weißem originalitätsgesicherten Schraubverschluss aus HDPE, verpackt in einem Beutel aus PET/Al/PE. Jede Flasche enthält 2,5 ml Lösung.

Travoprost-ratiopharm[®] 40 Mikrogramm/ml Augentropfen

ratiopharm

Faltschachteln mit 1, 3 oder 6 Flaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Es ist zu beachten, dass Travoprost als PBT-Substanz eingestuft ist (siehe Abschnitt 5.3).

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

88093.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. November 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 9. April 2020

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig