

TravoprosTimolol-ratiopharm[®]

40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TravoprosTimolol-ratiopharm[®] 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 40 Mikrogramm Travoprost und 5 mg Timolol (als Timololmaleat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Lösung enthält 0,15 mg Benzalkoniumchlorid und 5 mg Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.) (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung

Klare, farblose Lösung

pH-Wert: 5,5-7,0

Osmolalität: 252-308 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TravoprosTimolol-ratiopharm[®] ist indiziert zur Senkung des Augeninnendrucks (IOD) bei erwachsenen Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, die mit topischen Betablockern oder Prostaglandin-Analoga nicht ausreichend eingestellt sind (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anwendung bei Erwachsenen einschließlich älteren Patienten

Die Dosierung von *TravoprosTimolol-ratiopharm[®]* beträgt einmal täglich, morgens oder abends, 1 Tropfen in den Bindehautsack des/der betroffenen Auges/Augen. *TravoprosTimolol-ratiopharm[®]* sollte immer zur gleichen Tageszeit angewendet werden.

Wenn eine Anwendung vergessen wurde, sollte die Behandlung wie vorgesehen mit der nächsten Anwendung fortgesetzt werden. Die Dosierung von einem Tropfen täglich in das/die betroffene(n) Auge(n) sollte nicht überschritten werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Zu Travoprost/Timolol oder Timolol 5 mg/ml Augentropfen sind keine Untersuchungen bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion durchgeführt worden.

Travoprost ist bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion sowie bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Nierenfunktion untersucht worden (Kreatinin-Clearance von 14 ml/min). Bei diesen Patienten ist keine Anpassung der Dosierung notwendig.

Für Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist üblicherweise keine Dosierungsanpassung von Travoprost/Timolol erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Travoprost/Timolol sind bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht worden. Es liegen keine Daten hierzu vor.

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge

TravoprosTimolol-ratiopharm[®]

40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

ratiopharm

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 der Flasche in Berührung kommen.

Durch 2-minütiges Verschließen des Tränenkanals oder Schließen der Augenlider wird die systemische Aufnahme verringert. Dies kann zu verminderten systemischen Nebenwirkungen und erhöhter lokaler Wirksamkeit führen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Wird die Behandlung von einem anderen topischen Antiglaukomatosum auf Travoprost/Timolol umgestellt, sollte das vorherige Arzneimittel abgesetzt und die Behandlung mit Travoprost/Timolol am folgenden Tag aufgenommen werden.

Patienten müssen angewiesen werden, weiche Kontaktlinsen vor der Anwendung von Travoprost/Timolol zu entfernen und diese frühestens 15 Minuten nach der Anwendung von Travoprost/Timolol wieder einzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen sonstige Betablocker
- Reaktive Atemwegserkrankungen einschließlich bronchialen Asthmas oder dessen Vorgeschichte, schwere chronisch obstruktive Lungenkrankheit
- Sinusbradykardie; Sick-Sinus-Syndrom einschließlich sinua-trialem Block; atrioventrikulärer Block 2. oder 3. Grades, der nicht durch einen Herzschrittmacher kontrolliert ist; Herzversagen; kardiogener Schock
- Schwere allergische Rhinitis und Hornhautdystrophien

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systemische Wirkungen

Wie andere topisch angewendete ophthalmische Wirkstoffe werden Travoprost und Timolol systemisch aufgenommen. Aufgrund des beta-adrenergen Bestandteils Timolol, können die gleichen kardiovaskulären, pulmonären und sonstigen Nebenwirkungen auftreten wie bei systemischen Arzneimitteln, die Betablocker enthalten. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen nach topischer ophthalmischer Applikation ist geringer als bei systemischer Applikation. Für Informationen zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.

Herzerkrankungen

Die Therapie mit Betablockern sollte bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit, Prinzmetal-Angina und Herzinsuffizienz) sowie Hypotonie kritisch beurteilt und eine Therapie mit anderen Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sollten auf die Anzeichen einer Verschlechterung dieser Erkrankungen beobachtet sowie auf Nebenwirkungen kontrolliert werden.

Aufgrund ihrer negativen Auswirkungen auf die Überleitungszeit sollten Betablocker bei Patienten mit Herzblock ersten Grades nur unter Vorsicht eingesetzt werden.

Gefäßerkrankungen

Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen oder -erkrankungen (z. B. schwere Formen der Raynaud-Krankheit oder des Raynaud-Syndroms) sollten nur unter Vorsicht behandelt werden.

Atemwegserkrankungen

Nach Anwendung einiger ophthalmischer Betablocker bei Asthmapatienten sind respiratorische Reaktionen, einschließlich Todesfälle aufgrund von Bronchospasmen, berichtet worden.

Bei Patienten mit leichter/moderater chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) sollte Travoprost/Timolol unter Vorsicht angewandt werden und nur dann, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Hypoglykämie/Diabetes

Bei Patienten mit Spontan-Hypoglykämie oder Patienten mit labilem Diabetes sollten Betablocker nur unter Vorsicht eingesetzt werden, da sie die klinischen Zeichen und Symptome einer akuten Hypoglykämie maskieren können.

Muskelschwäche

Von betablockerhaltigen Arzneimitteln wurde berichtet, dass sie Muskelschwäche verstärken, die bei bestimmten Symptomen der Myasthenie (wie Doppeltsehen, Ptosis und generalisierter Schwäche) vorliegt.

TravoprosTimolol-ratiopharm[®]

40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

ratiopharm

Hornhauterkrankungen

Ophthalmische Betablocker können ein trockenes Auge verursachen. Patienten mit Hornhauterkrankungen sollten unter Vorsicht behandelt werden.

Ablösung der Chorioidea

Unter der Therapie mit kammerwasserproduktionshemmenden Wirkstoffen (z. B. Timolol, Acetazolamid) wurde nach Filtrationseingriffen über Ablösungen der Chorioidea berichtet.

Andere Betablocker

Die Wirkung auf den intraokulären Druck oder die bekannten Wirkungen der systemischen Betablockade werden durch Timolol bei Patienten potenziert, die bereits einen systemischen Betablocker erhalten. Die Reaktion dieser Patienten sollte engmaschig überwacht werden. Die Anwendung zweier topischer Betablocker wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Chirurgische Anästhesie

Ophthalmische Betablocker können die systemischen beta-agonistischen Wirkungen beispielsweise von Adrenalin verhindern. Der Anästhesist sollte informiert werden, wenn der Patient Timolol anwendet.

Hyperthyreose

Betablocker können die klinischen Zeichen einer Hyperthyreose maskieren.

Hautkontakt

Prostaglandine und Prostaglandinanaloga sind biologisch aktive Wirkstoffe, die durch die Haut resorbiert werden können. 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 einer beachtlichen Menge des Flascheninhalts sollte die betroffene Stelle sofort sorgfältig gereinigt werden.

Anaphylaktische Reaktionen

Unter der Betablockertherapie sprechen Patienten mit bekannter Atopie oder einer Vorgeschichte schwerer anaphylaktischer Reaktionen bei wiederholter Exposition auf diverse Allergene stärker auf diese an und reagieren möglicherweise nicht mehr auf die zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen übliche Dosis Adrenalin.

Begleittherapie

Timolol kann mit anderen Arzneimitteln interagieren (siehe Abschnitt 4.5). Es wird nicht empfohlen, zwei topische Prostaglandine zu kombinieren.

Okuläre Wirkungen

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 Iripigment beobachtet worden.

In kontrollierten klinischen Studien wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Travoprost von einem Dunklerwerden der periorbitalen Haut und/oder der Augenliderhaut berichtet.

Bei der Anwendung von Prostaglandinanaloga wurden periorbitale sowie Augenlidveränderungen einschließlich vertieftem Sulcus beobachtet.

Travoprost kann allmählich die Wimpern des behandelten Auges/der behandelten Augen verändern. Diese Veränderungen wurden bei etwa der Hälfte aller Patienten in 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 führte bei Untersuchungen an Affen zu einem leicht vermehrten Auftreten von Fissuren der Lider. Dieser Effekt wurde jedoch während der klinischen Studien nicht beobachtet und scheint artspezifisch zu sein.

Es existieren keine Erfahrungen mit Travoprost/Timolol bei entzündlichen Augenerkrankungen; auch nicht bei neovaskulärem, Winkelblock-, Engwinkel- oder kongenitalem Glaukom und nur begrenzte Erfahrungen bei Augenerkrankungen aufgrund einer Schilddrüsenerkrankung, Offenwinkelglaukom bei pseudophaken Patienten sowie bei Pigmentglaukom oder Pseudoexfoliationsglaukom.

TravoprosTimolol-ratiopharm[®]

40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

ratiopharm

Unter Behandlung mit Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -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/Timolol mit Vorsicht anzuwenden.

Bei Patienten mit bekannter Prädisposition für Iritis/Uveitis sowie bei bestehender intraokulärer Entzündung kann Travoprost/Timolol mit Vorsicht angewendet werden.

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.

Macroglycerolhydroxystearat

TravoprosTimolol-ratiopharm[®] enthält Macroglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.), das Hautreizungen hervorrufen kann.

Doping

Die Anwendung von TravoprosTimolol-ratiopharm[®] kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Arzneimittel-Interaktionsstudien mit Travoprost oder Timolol durchgeführt.

Folgende Wirkstoffe bewirken bei gleichzeitiger Anwendung mit betablockerhaltigen Augentropfen möglicherweise additiv eine Hypotonie und/oder eine ausgeprägte Bradykardie: orale Calciumkanalblocker, betablockerhaltige Arzneimittel, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykoside, Parasympathomimetika oder Guanethidin.

Beim plötzlichen Absetzen von Clonidin tritt eine hypertensive Reaktion auf, die durch die Einnahme von Betablockern potenziert werden kann.

Es liegen Berichte über eine potenzierte systemische Betablockade vor (z. B. erniedrigte Herzfrequenz, Depression) bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Chinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol.

In Einzelfällen wurde über eine Mydriasis aufgrund der gleichzeitigen Anwendung ophthalmischer Betablocker und Adrenalin (Epinephrin) berichtet.

Betablocker können die hypoglykämische Wirkung antidiabetisch wirkender Arzneimittel verstärken. Betablocker können die klinischen Zeichen und Symptome einer Hypoglykämie maskieren (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Travoprost/Timolol darf nicht von Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden ohne dass ausreichende schwangerschaftsverhütende Maßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Travoprost hat schädliche pharmakologische Wirkungen auf die Schwangerschaft und/oder den Fötus/das Neugeborene.

Zur Anwendung von Travoprost/Timolol oder den Einzelkomponenten liegen bei schwangeren Frauen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen vor. Timolol sollte in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, außer es ist eindeutig indiziert.

Epidemiologische Studien zeigen keine Missbildungen, weisen jedoch auf das Risiko einer intrauterinen Wachstumsverzögerung hin, wenn Betablocker oral verabreicht werden. Außerdem wurden bei Neugeborenen klinische Zeichen und Symptome einer Betablockade beobachtet (z. B. Bradykardie, Hypotonie, Atemnot und Hypoglykämie), wenn Betablocker bis zur Entbindung angewendet wurden. Bei Anwendung von Travoprost/Timolol bis zur Entbindung sollte das Neugeborene in den ersten Tagen nach der Geburt sorgfältig überwacht werden.

TravoprosTimolol-ratiopharm[®]

40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

ratiopharm

Travoprost/Timolol sollte in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, außer es ist eindeutig indiziert. Für Informationen zur Verminderung der systemischen Aufnahme, siehe Abschnitt 4.2.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Travoprost aus Augentropfen beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierstudien zeigen, dass Travoprost und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Timolol geht in die Muttermilch über und hat das Potential, im gestillten Säugling schwerwiegende Nebenwirkungen hervorzurufen. Die therapeutische Dosierung von Timolol in Augentropfen ist jedoch sehr wahrscheinlich zu gering, um ausreichende Mengen in der Muttermilch zu erzeugen und so beim Säugling die klinischen Symptome einer Betablockade auszulösen. Für Informationen zur Verminderung der systemischen Aufnahme, siehe Abschnitt 4.2.

Die Anwendung von Travoprost/Timolol bei stillenden Frauen wird nicht empfohlen.

Fertilität

Zur Auswirkung von Travoprost/Timolol auf die Fertilität des Menschen liegen keine Daten vor.

In Tierstudien zeigte Travoprost bei bis zu 75-fach höheren Dosierungen als die maximal empfohlene okuläre Dosis für den Menschen keine Auswirkungen auf die Fertilität, wohingegen bei Timolol keine relevante Auswirkung bei diesen Dosierungen beobachtet wurden.

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

Travoprost/Timolol hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wie bei allen Augentropfen können vorübergehendes Verschwommensehen und andere Beeinträchtigungen der Sicht auftreten. Wenn sich nach dem Eintropfen Verschwommensehen einstellt, dürfen Patienten nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist. Travoprost/Timolol kann auch Halluzinationen, Schwindelgefühl, Nervosität und/oder Fatigue hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8), was die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen kann. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, nicht am Straßenverkehr teilzunehmen und Maschinen zu bedienen, sollten diese Symptome bei ihnen auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien wurde Travoprost/Timolol an 2.170 Patienten angewendet. Die häufigste behandlungsbedingte Nebenwirkung war okuläre Hyperämie (12,0 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in der folgenden Tabelle aufgeführt sind, wurden in klinischen Studien beobachtet oder nach Markteinführung gemeldet. Sie sind nach Organsystemen klassifiziert und werden folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Selten	Nervosität
	Nicht bekannt	Halluzinationen*, Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Schwindelgefühl, Kopfschmerz
	Nicht bekannt	apoplektischer Insult, Synkope, Parästhesie
Augenerkrankungen	Sehr häufig	okuläre Hyperämie
	Häufig	Keratitis punctata, Augenschmerzen, Sehstörung, verschwommenes Sehen, trockenes Auge, Augenjucken, Augenbeschwerden, Augenreizung
	Gelegentlich	Keratitis, Iritis, Konjunktivitis, Entzündung der vorderen Augenkammer, Blepharitis, Photophobie, verminderte Sehschärfe, Asthenopie, Schwellung des Auges, Tränensekretion verstärkt, Erythem des Augenlids, Wimpernwachstum, Augenallergie, Bindehautödem, Augenlidödem
	Selten	Hornhauterosion, Entzündung der Meibomdrüsen, Bindehautblutung, Augenlidrandverkrustung, Trichiasis, Distichiasis

TravoprosTimolol-ratiopharm[®]

40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

ratiopharm

	Nicht bekannt	Makulaödem, Augenlidptosis, vertiefte Lidfurche, Irishyperpigmentierung, Erkrankung der Kornea
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Bradykardie
	Selten	Arrhythmien, unregelmäßige Herzfrequenz
	Nicht bekannt	Herzinsuffizienz, Tachykardie, Brustkorbschmerz, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypertonie, Hypotonie
	Nicht bekannt	peripheres Ödem
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dyspnoe, retronasaler Ausfluss
	Selten	Dysphonie, Bronchospasmen, Husten, Rachenreizungen, Schmerzen im Oropharynx, Beschwerden an der Nase
	Nicht bekannt	Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt	Geschmacksstörung
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Kontaktdermatitis, Hypertrichose, Hauthyperpigmentierung (periokulär)
	Selten	Urtikaria, Hautverfärbung, Alopezie
	Nicht bekannt	Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Selten	Schmerzen in den Extremitäten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Chromurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Durst, Fatigue

* Nebenwirkungen, die unter Timolol beobachtet wurden.

Weitere Nebenwirkungen, die bei einem der Wirkstoffe beobachtet wurden und potenziell bei Travoprost/Timolol auftreten können:

Travoprost

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Saisonale Allergie
Psychiatrische Erkrankungen	Ängstlichkeit, Insomnie
Augenerkrankungen	Uveitis, Bindehautfollikel, Augenausfluss, Periorbitalödem, Augenlidpruritus, Ektropion, Katarakt, Iridocyclitis, Herpes simplex am Auge, Augenentzündung, Photopsie, Augenlidekzeme, Halos sehen, Hypästhesie des Auges, Vorderkammerpigmentierung, Mydriasis, Hyperpigmentierung der Wimpern, Verdickung von Wimpern, Gesichtsfelddefekt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo, Tinnitus
Gefäßerkrankungen	Erniedrigter diastolischer Blutdruck, erhöhter systolischer Blutdruck
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Verstärktes Asthma, allergische Rhinitis, Epistaxis, Erkrankung der Atemwege, Nasenverstopfung, trockene Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Peptisches Ulkus rezidiv, gastrointestinale Erkrankung, Diarrhoe, Obstipation, Mundtrockenheit, Abdominalschmerz, Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exfoliation der Haut, anomale Veränderungen der Haarstruktur, allergische Dermatitis, Veränderungen der Haarfarbe, Madarosis, Pruritus, anomales Haarwachstum, Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie, Harninkontinenz

TravoprosTimolol-ratiopharm[®]

40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

ratiopharm

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie
Untersuchungen	Prostata-spezifisches Antigen erhöht

Timolol

Wie bei anderen topisch angewendeten ophthalmischen Arzneimitteln wird Timolol in den Körperkreislauf aufgenommen. Dabei können unerwünschte Wirkungen ähnlich wie bei systemischen Betablockern auftreten. Die zusätzlich aufgeführten Nebenwirkungen beinhalten Reaktionen innerhalb der Klasse der ophthalmischen Betablocker. Die Inzidenz unerwünschter systemischer Nebenwirkungen ist bei topischer ophthalmischer Gabe geringer als bei systemischer Applikation. Für Informationen zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, Ausschlag lokal und am ganzen Körper, Pruritus, Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Halluzinationen, Insomnie, Albträume, Gedächtnisverlust
Erkrankungen des Nervensystems	Zerebrale Ischämie, verstärkte klinische Zeichen und Symptome einer Myasthenia gravis
Augenerkrankungen	Klinische Zeichen und Symptome okulärer Reizungen (z. B. Brennen, Stechen, Jucken, Augentränen, Augenrötung), Ablösung der Chorioidea nach Filtrationschirurgie (siehe Abschnitt 4.4), verminderte Hornhautempfindlichkeit, Doppelsehen
Herzerkrankungen	Ödeme, dekompensierte Herzinsuffizienz, atrioventrikulärer Block, Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Raynaud-Phänomen, kalte Hände und Füße
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhoe, trockener Mund, Abdominalschmerz, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Psoriasisformer Ausschlag oder Exazerbation einer Psoriasis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie

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

Eine topische Überdosierung von Travoprost/Timolol ist unwahrscheinlich und dürfte keine toxischen Wirkungen haben.

Im Falle eines versehentlichen Verschluckens können Symptome einer Überdosierung aufgrund systemischer Betablockade (Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmen, Herzinsuffizienz) auftreten.

Wenn Travoprost/Timolol überdosiert wurde, sollte eine symptomatische und unterstützende Behandlung erfolgen. Timolol wird nicht ohne Weiteres dialysiert.

TravoprosTimolol-ratiopharm[®]

40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

ratiopharm

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika; Antiglaukomatosa und Miotika
ATC-Code: S01ED51

Wirkmechanismus

TravoprosTimolol-ratiopharm[®] enthält zwei Wirkstoffe: Travoprost und Timololmaleat. Beide Komponenten senken den intraokulären Druck über Mechanismen ab, die sich ergänzen. Ihre Gesamtwirkung bedeutet eine zusätzliche Drucksenkung im Vergleich zur Wirkung der Einzelsubstanzen.

Travoprost, ein Prostaglandin - $F_{2\alpha}$ - Analogon, ist ein hochselektiver Vollagonist mit hoher Affinität zum Prostaglandin - FP - Rezeptor und senkt den intraokulären Druck durch Steigerung des Kammerwasserabflusses durch das Trabekelmaschenwerk und uveosklerale Abflusswege. Beim Menschen tritt die Senkung des intraokulären Drucks ungefähr 2 Stunden nach dem Eintropfen ein, die maximale Wirkung ist nach 12 Stunden erreicht. Die signifikante Drucksenkung nach einmaligem Tropfen hält mindestens 24 Stunden an.

Timolol ist ein nicht-selektiver adrenerger Betablocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität, direkte myocardepressive Wirkung oder membranstabilisierende Aktivität. Tonografische und fluorofotometrische Studien am Menschen weisen darauf hin, dass Timolol in erster Linie die Kammerwasserproduktion absenkt und die Abflussfazität leicht verbessert.

Sekundärpharmakologie

Travoprost bewirkte nach 7 Tagen topischer okulärer Anwendung eine signifikante Erhöhung des Blutflusses am Sehnervenkopf des Kaninchens (1-mal täglich 1,4 Mikrogramm).

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Wirkung

In einer kontrollierten klinischen 12-Monatsstudie bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension und einem Ausgangsdruck von 25 bis 27 mmHg bewirkte die morgendliche Einmalgabe von Travoprost/Timolol eine Drucksenkung von 8 bis 10 mmHg. Travoprost/Timolol zeigte sich im Vergleich zu Latanoprost 50 Mikrogramm/ml + Timolol 5 mg/ml bei der IOD-Senkung über alle Studienzeitpunkte nicht unterlegen.

In einer kontrollierten klinischen 3-Monatsstudie bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension und einem Ausgangsdruck von 27 bis 30 mmHg bewirkte die morgendliche Einmalgabe von Travoprost/Timolol eine Drucksenkung von 9 bis 12 mmHg. Sie war damit um 2 mmHg stärker als bei Travoprost 40 Mikrogramm/ml bei abendlicher Einmalgabe und 2 bis 3 mmHg stärker als bei Timolol 5 mg/ml 2-mal täglich. Der mittlere morgendliche IOD (8:00 Uhr - 24 Stunden nach der letzten Anwendung von Travoprost/Timolol) wurde durch Travoprost/Timolol bei allen Studienterminen statistisch signifikant stärker abgesenkt als durch Travoprost.

In zwei kontrollierten klinischen 3-Monatsstudien bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension und einem Ausgangsdruck von 23 bis 26 mmHg bewirkte die morgendliche Einmalgabe von Travoprost/Timolol eine Drucksenkung von 7 bis 9 mmHg. Die mittlere IOD-Senkung durch Travoprost/Timolol war nicht geringer, wenngleich zahlenmäßig unter den Werten, als die der Kombinationstherapie von Travoprost 40 Mikrogramm/ml 1-mal täglich abends und Timolol 5 mg/ml 1-mal täglich morgens.

Die Einschlusskriterien waren für alle Studien gleich, außer hinsichtlich des IOD und der Reaktion auf vorhergehende IOD-senkende Therapien. Die klinische Entwicklung von Travoprost/Timolol umfasste Patienten mit und ohne vorausgegangene Therapie. Ungenügende Ansprechbarkeit auf eine Monotherapie war kein Einschlusskriterium.

Studiendaten deuten darauf hin, dass die Abendgabe bei der mittleren IOD-Senkung möglicherweise Vorteile bietet. Bei der Empfehlung für eine Morgen- oder Abendgabe sollte die Zweckmäßigkeit für den Patienten sowie die erwartete Compliance berücksichtigt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Travoprost und Timolol werden über die Hornhaut aufgenommen. Travoprost ist ein Prodrug. Es wird in der Hornhaut durch Esterhydrolyse rasch zur aktiven freien Säure umgewandelt. Bei 15 Probanden war nach drei Tagen mit 1-mal täglicher Anwendung von Travoprost/Timolol bei den meisten Teilnehmern (80 %) die freie Säure von Travoprost im Plasma nicht quantifizierbar und eine Stunde nach der Anwendung grundsätzlich nicht nachweisbar. Bei Proben oberhalb der Quantifizierungsgrenze (Quantifizierungsgrenze: $\geq 0,01$ ng/ml) lagen die Konzentrationen zwischen 0,011 und 0,020 ng/ml. Die mittlere Timolol steady-state C_{\max} betrug 0,692 ng/ml und t_{\max} wurde ungefähr 1 Stunde nach der 1-mal täglichen Anwendung von Travoprost/Timolol erreicht.

TravoprosTimolol-ratiopharm[®]

40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

ratiopharm

Verteilung

Die freie Säure von Travoprost ist in Tierstudien im Kammerwasser während der ersten Stunden, im menschlichen Plasma nur innerhalb der ersten Stunde nach der okulärer Applikation von Travoprost/Timolol nachweisbar. Timolol kann im Kammerwasser des Menschen nach der okulärer Anwendung von Timolol und im Plasma nach okulärer Anwendung von Travoprost/Timolol bis zu 12 Stunden später nachgewiesen werden.

Biotransformation

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

Timolol wird über zwei Wege metabolisiert. Ein Abbauweg fügt eine Ethanolaminseitenkette an den Thiadazolring, während der andere Abbauweg dem morpholinischen Stickstoffatom eine Ethanol-Seitenkette anfügt sowie eine zweite, ähnliche Seitenkette mit einer Carbonylgruppe am Stickstoffatom einfügt. Nach okulärer Verabreichung von Travoprost/Timolol beträgt die Plasmahalbwertszeit $t_{1/2}$ von Timolol 4 Stunden.

Elimination

Die aktive freie Säure von Travoprost und ihre Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Im Urin finden sich weniger als 2 % einer am Auge angewendeten Dosis als freie Säure.

Timolol und dessen Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Ungefähr 20 % einer Timolol-Dosis wird unverändert im Urin ausgeschieden, der Rest als Metaboliten im Urin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die 2-mal tägliche Anwendung von Travoprost/Timolol bei Affen führte zu vermehrtem Auftreten von Fissuren der Lider und zu erhöhter Iripigmentierung wie sie nach der okulären Anwendung von Prostanoiden beobachtet wird.

Travoprost

Die topische okuläre Applikation von Travoprost am jeweils rechten Auge von Affen in Konzentrationen von 0,012 % 2-mal täglich über ein Jahr hinweg ergab keine Anzeichen für eine systemische Toxizität.

Reproduktionstoxizitätsstudien mit systemischer Anwendung von Travoprost sind an Ratten, Mäusen und Kaninchen durchgeführt worden. Die Befunde stehen im Einklang mit der agonistischen Aktivität an FP-Rezeptoren des Uterus und umfassen frühe Embryoletalität, Verlust nach Einnistung und Fötotoxizität. Während der Organogenese bei trächtigen Ratten führte die systemische Anwendung von Travoprost, die der 200-fachen klinischen Dosierung entsprach, zu einem erhöhten Auftreten von Missbildungen. Im Fruchtwasser und im fötalen 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 Föten mit einer hohen Verlustrate 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.

Timolol

Die nicht-klinischen Daten zu Timolol, die auf konventionellen Sicherheitsstudien zur Pharmakologie, zur Toxizität nach wiederholter Anwendung, zur Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial basieren, lassen keine besondere Gefährdung für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität mit Timolol ergaben bei der Ratte eine verzögerte fötale Knochenbildungsgeschwindigkeit ohne Nebenwirkungen auf die postnatale Entwicklung (beim 7.000-Fachen der klinischen Dosis) sowie eine erhöhte fötale Resorption beim Kaninchen (beim 14.000-Fachen der klinischen Dosis).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzalkoniumchlorid

Macroglyglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.)

Trometamol

Natriumedetat (Ph.Eur.)

Borsäure

Mannitol (Ph.Eur.)

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Gereinigtes Wasser

TravoprosTimolol-ratiopharm[®]

40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung

ratiopharm

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch 4 Wochen haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente 5-ml-Flasche aus PP mit transparenter Tropferspitze aus LDPE und einem weißen originalitätsgesicherten Verschluss aus HDPE oder HDPE/LDPE. Jede Flasche ist in einem Beutel verpackt. Jede Flasche enthält 2,5 ml Lösung.

Faltschachteln mit 1, 3 oder 6 Flaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

97416.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. August 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 6. Oktober 2022

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig