

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TRAVATAN® 40 Mikrogramm/ml
Augentropfen

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder ml Lösung enthält 40 Mikrogramm
Travoprost.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wir-
kung

Jeder ml Lösung enthält Polyquaternium-1
(POLYQUAD) 10 Mikrogramm, Propylengly-
col 7,5 mg, Macrogolglycerolhydroxystearat
(HCO-40) 2 mg (siehe Abschnitt 4.4.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Senkung des erhöhten Augeninnen-
drucks bei erwachsenen Patienten mit
okulärer Hypertension oder Offenwinkel-
glaukom (siehe Abschnitt 5.1).

Zur Senkung des erhöhten Augeninnen-
drucks 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 einschließ-
lich älterer Patienten

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

Verschließen des Tränenkanals oder sanftes
Schließen des Augenlids nach der Anwen-
dung wird empfohlen. Dadurch können die
systemische Aufnahme von Arzneimitteln,
die über die Augen verabreicht werden,
verringert und systemische Nebenwirkun-
gen gemindert werden.

Wird mehr als ein topisches Ophthalmikum
verabreicht, müssen die einzelnen Anwen-
dungen 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 to-
pischen Antiglaukomatikum auf TRAVATAN
umgestellt, sollte das vorherige Präparat ab-
gesetzt und die Behandlung mit TRAVATAN
am folgenden Tag begonnen werden.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunk-
tion

TRAVATAN ist bei Patienten mit leicht bis
stark eingeschränkter Leberfunktion sowie
bei Patienten mit leicht bis stark einge-
schränkter Nierenfunktion untersucht wor-

den (Kreatinin-Clearance nicht weniger als
14 ml/min). Bei diesen Patienten ist keine
Anpassung der Dosierung notwendig (sie-
he Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

TRAVATAN kann bei Kindern und Jugend-
lichen im Alter von 2 Monaten bis < 18 Jah-
ren in der gleichen Dosierung wie bei Er-
wachsenen angewandt werden. Allerdings
sind die Daten für die Altersklasse 2 Monate
bis < 3 Jahre (9 Patienten) begrenzt (siehe
Abschnitt 5.1).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von
TRAVATAN bei Kindern unter 2 Monaten ist
nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

Kontaktlinsträger sollten auf Abschnitt 4.4
aufmerksam gemacht werden.

Der Patient sollte die umhüllende Schutz-
folie erst unmittelbar vor dem ersten Ge-
brauch entfernen. Um Kontaminationen von
Tropferspitze und Lösung zu vermeiden,
dürfen weder das Augenlid noch die Augen-
umgebung 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 Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Veränderung der Augenfarbe

TRAVATAN kann die Augenfarbe allmählich
verändern, indem es die Anzahl der Mela-
nosomen (Pigmentgranulae) der Melanozy-
ten erhöht. Vor Therapiebeginn müssen
Patienten auf eine möglicherweise dauer-
hafte Veränderung der Irisfarbe hingewiesen
werden. Die unilaterale Behandlung kann
eine bleibende Heterochromie zur Folge
haben. Langzeitwirkungen auf die Melano-
zyten und etwaige Konsequenzen daraus
sind derzeit nicht bekannt. Die Verände-
rung der Irisfarbe geschieht langsam und
kann über Monate bis Jahre hinweg unbe-
merkt bleiben. Diese Veränderung der Au-
genfarbe trat vorwiegend bei Patienten mit
gemischtfarbigen Iriden auf, wie zum Bei-
spiel blaubrauner, graubrauner, gelbbrauner
und grünbrauner Irisfarbe, jedoch auch bei
Patienten mit braunen Augen. Typischer-
weise breitet sich die braune Pigmentie-
rung 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 Erhö-
hung des Gehaltes an braunem Iripigment
beobachtet worden.

Veränderungen der periorbitalen Region/
Augenlider

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

tieftem Lidsulkus wurden mit Prostaglan-
dinaloga beobachtet.

TRAVATAN 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 Me-
chanismus der Veränderungen der Wimpern
und die Langzeitfolgen sind derzeit nicht
bekannt.

TRAVATAN 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
TRAVATAN bei entzündlichen Augener-
krankungen; auch nicht bei neovaskulärem,
Winkelblock-, Engwinkel- oder kongenita-
lem Glaukom und nur begrenzte Erfahrun-
gen bei Augenerkrankungen aufgrund einer
Schilddrüsenüberfunktion, Offenwinkelglau-
kom bei pseudophaken Patienten sowie bei
Pigmentglaukom oder Pseudoexfoliations-
glaukom. Daher sollte TRAVATAN bei Pa-
tienten mit akuter Entzündung des Augen-
inneren unter Vorsicht eingesetzt werden.

Aphake Patienten

Aus Behandlungen mit Prostaglandin-F_{2α}-
Analoge wurden Makulaödeme berichtet.
Bei aphaken Patienten, pseudophaken Pa-
tienten mit Hinterkapselriss oder mit Vorder-
kammerlinse oder Patienten mit bekannten
Risikofaktoren für ein zystoides Makulaödem
ist Travatan mit Vorsicht anzuwenden.

Iritis/Uveitis

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

Hautkontakt

Der Hautkontakt mit TRAVATAN muss ver-
mieden werden, da an Kaninchen gezeigt
wurde, dass Travoprost über die Haut re-
sorbiert wird.

Prostaglandine und Prostaglandinaloga
sind biologisch aktive Stoffe und können
durch die Haut resorbiert werden. Schwan-
gere Frauen oder Frauen, die schwanger
werden wollen, sollten geeignete Vorsichts-
maßnahmen treffen, um den direkten Kon-
takt mit dem Flascheninhalt zu vermeiden.
Bei unbeabsichtigtem Kontakt mit dem Fla-
scheninhalt sollte die betroffene Stelle so-
fort sorgfältig gereinigt werden.

Kontaktlinsen

Patienten müssen angewiesen werden, Kon-
taktlinsen vor der Anwendung von TRAVATAN
zu entfernen und diese frühestens 15 Minu-
ten nach der Anwendung wieder einzuset-
zen.

Sonstige Bestandteile

TRAVATAN enthält Macrogolglycerolhydroxy-
stearat und Propylenglycol, die Hautreizun-
gen verursachen können.

Kinder und Jugendliche

Die Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit
für die Altersklasse 2 Monate bis < 3 Jahre
(9 Patienten) sind begrenzt (siehe Ab-

schnitt 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 zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Kontrazeption

TRAVATAN 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 Fetus/das Neugeborene. TRAVATAN darf nicht während der Schwangerschaft verwendet 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 TRAVATAN während der Stillzeit nicht empfohlen.

Fertilität

Zur Auswirkung von TRAVATAN 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

TRAVATAN hat keinen oder einen zu vernachlässigenden 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 TRAVATAN beobachteten, Nebenwirkungen waren okuläre Hyperämie und Irishyperpig-

mentation. Diese traten bei ca. 20 % bzw. 6 % der Patienten auf.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der nachstehenden Nebenwirkungen werden folgendermaßen definiert: 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. Sie wurden in klinischen Studien mit TRAVATAN beobachtet oder nach dessen Markteinführung gemeldet.

Siehe obere Tabelle auf Seite 3

Kinder und Jugendliche

In einer 3-monatigen Phase-III-Studie sowie einer 7-tägigen Pharmakokinetik-Studie mit insgesamt 102 pädiatrischen Patienten, die mit TRAVATAN 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 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 TRAVATAN kann mit lauwarmem Wasser aus den Augen gespült werden. Bei einem Verdacht der Einnahme von TRAVATAN ist die Behandlung symptomatisch und unterstützend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmologika-Antiglaukomatosa und Miotika-Prostaglandinanaloga, ATC-Code: S01E E04

Wirkmechanismus

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 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 Intraokulardrucks 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 TRAVATAN (Polyquaternium-1-konserviert) am Abend.

Daten zur Begleittherapie von TRAVATAN mit Timolol 0,5% und limitierte Daten mit Brimonidin 0,2%, die in klinischen Studien erhoben wurden, zeigten eine additive Wirkung von TRAVATAN 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 (einmal 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 TRAVATAN nur eine minimale Oberflächentoxizität am Auge aufweist.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von TRAVATAN 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 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 gleich (siehe untere Tabelle 1 auf Seite 3).

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, Disgeusie
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, Augenlidpruritis, verminderter Visus, verschwommenes Sehen, Tränensekretion verstärkt, Konjunktivitis, Ektropium, Katarakt, Lidrandverkrustungen, Wimpernwachstum
	Selten	Iridozyklitis, Herpes simplex am Auge, Augenentzündung, Photopsie, Ekzem der Augenlider, Bindehautödem, Halos sehen, Bindehautfollikel, Hypästhesie des Auges, Trichiasis, Entzündung der Meibom-Drüsen, Vorderkammerpigmentierung, Mydriasis, Asthenopie, Hyperpigmentation der Wimpern, Verdickung von Wimpern
	Nicht bekannt	Makulaödem, vertiefte Lidfurchen
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, Nasenverstopfung, Reizungen des Rachenraums
	Selten	Dyspnoe, Asthma, Atemerkkrankung, 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, Ausschlag, Veränderungen der Haarfarbe, Madarosis
	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

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 Studiedauer 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 TRAVATAN 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 von TRAVATAN an gesunden Probanden wurde eine geringe systemische Belastung durch

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

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

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- $F_{2\alpha}$, 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. TRAVATAN 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 TRAVATAN 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 μ g 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 Embryolethalität, 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 3 H-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.

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

Polyquaternium-1
Macrogolglycerolhydroxystearat (HCO-40)
Borsäure (E284)
Mannitol (E421)
Natriumchlorid
Propylenglycol (E1520)
Natriumhydroxid und/oder Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

4 Wochen nach dem erstmaligen Öffnen nicht mehr verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ovale 4 ml Flasche aus Polypropylen (PP) oder Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) mit PP- oder LDPE-Tropfer und Schraubverschluss aus Polypropylen in einer Folienverpackung. Jede 4 ml Flasche enthält 2,5 ml Lösung.

Faltschachtel mit 1 oder 3 Flaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/199/001–004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. November 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
06. Oktober 2006

10. STAND DER INFORMATION

September 2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg

Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Medizinischer Infoservice:

Telefon: (09 11) 273-12 100
(Mo–Fr 8:00 Uhr bis 18:00 Uhr)
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com
Internet: www.infoservice.novartis.de



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt