

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TRAVATAN® 40 Mikrogramm/ml Augentropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 40 Mikrogramm Travoprost.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen

Klare, farblose Lösung.

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**

TRAVATAN wird in einer Dosierung von einmal täglich 1 Tropfen in den Bindehautsack des (der) betroffenen Auges(n) eingetropfelt. 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 verabreicht, 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 TRAVATAN umgestellt, sollte das vorherige Präparat abgesetzt und die Behandlung mit TRAVATAN am folgenden Tag begonnen werden.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

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

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

Kinder und Jugendliche

TRAVATAN 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 TRAVATAN 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**

TRAVATAN 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 TRAVATAN 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

vertieftem Lidsulkus wurden mit Prostaglandinanaloga 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 Mechanismus 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 Augenerkrankungen; auch nicht bei neovaskulärem, Winkelblock-, Engwinkel- oder kongenitalem Glaukom und nur begrenzte Erfahrungen bei Augenerkrankungen aufgrund einer Schilddrüsenüberfunktion, Offenwinkelglaukom bei pseudophaken Patienten sowie bei Pigmentglaukom oder Pseudoexfoliationsglaukom. Daher sollte TRAVATAN bei Patienten mit akuter Entzündung des Augeninneren 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 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 vermieden werden, da an Kaninchen gezeigt wurde, dass Travoprost über die Haut resorbiert wird.

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

Patienten müssen angewiesen werden, Kontaktlinsen vor der Anwendung von TRAVATAN zu entfernen und diese frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen.

Sonstige Bestandteile

TRAVATAN enthält Macrogolglycerolhydroxystearat und Propylenglycol, die Hautreizungen verursachen können.

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

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 Fötus/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 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 TRAVATAN beobachteten, Nebenwirkungen waren okuläre Hyperämie und Irishy-

perpigmentation. 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 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 anzuzeigen.

Kontakt:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

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 × 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 Kaninchenaugen 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 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 auf Seite 3).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Selten	Herpes simplex, Keratitis herpetica
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit, jahreszeitbedingte Allergie
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Depression, Angst
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Gesichtsfelddefekt
	Selten	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, Periorbitalödem, Augenlidpruritis, verminderter Visus, verschwommenes Sehen, Tränensekretion verstärkt, Konjunktivitis, Ektropium, Katarakt, Lidrandverkrustungen, Wimpernwachstum, Verfärbung der Wimpern, Asthenopie.
	Selten	Iridozyklitis, Augenentzündung, Photopsie, Ekzem Augenlider, Bindehautödem, Halos sehen, Bindehautfollikel, 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	Diarrhoe, Abdominalschmerz, Übelkeit
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 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

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 Alters-

klasse 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 Pa-

tienten 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.

Tabelle 1 – Vergleich der Änderungen der IOD-Ausgangsmittelwerte (mmHg) in Woche 12. (pädiatrische Patienten)

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.

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 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.

Eliminierung

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 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 Embryonalität, 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 Sonstige Bestandteile**

Polyquaternium-1,
Macrogolglycerolhydroxystearat (HCO-40),
Borsäure (E 284),
Mannitol (E 421),
Natriumchlorid,
Propylenglycol (E 1520),
Natriumhydroxid und/oder Salzsäure (zur pH-Einstellung),
Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

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

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Alcon Laboratories (UK) Ltd.
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey GU16 7SR
Vereinigtes Königreich.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/199/001-004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Zulassung:
27.11.2001

Datum der Verlängerung:
06.10.2006

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2015

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt