

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fredomat 40 Mikrogramm/ml Augentropfen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 40 Mikrogramm Travoprost.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Lösung enthält 2 mg Macrogolglycerolhydroxystearat 40.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung. (Augentropfen)

Klare, farblose Lösung.

pH-Wert: 6,3-7,3;

Osmolalität: 265-320 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).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anwendung bei Erwachsenen einschließlich älterer Patienten

Fredomat wird in einer Dosierung von 1-mal täglich 1 Tropfen in den Bindehautsack des (der) betroffenen Auges(n) eingetrofft. 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, ist die Behandlung planmäßig mit der nächsten Anwendung fortzusetzen. Die Dosierung darf einen Tropfen täglich pro Auge nicht überschreiten.

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

Patienten mit Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Travoprost sind an Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht worden und die Anwendung kann bei diesen Patienten nicht empfohlen werden, solange keine weiteren Daten vorliegen.

Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

Für Patienten die Kontaktlinsen tragen, siehe Abschnitt 4.4.

Nach dem ersten Öffnen der Verschlusskappe ist der Anbruchschutzring lose und muss vor der ersten Anwendung entfernt werden. Um Kontaminationen von Tropferspitze und Lösung zu vermeiden, dürfen weder das Augenlid noch die Augenumgebung oder andere Oberflächen mit der Tropferspitze in Berührung kommen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Veränderung der Augenfarbe

Travoprost kann die Augenfarbe allmählich verändern, indem es die Anzahl der Melanosomen (Pigmentgranulae) der Melanozyten erhöht. Vor Therapiebeginn müssen Patienten auf eine möglicherweise dauerhafte Veränderung der Irisfarbe hingewiesen werden. Die unilaterale Behandlung kann eine bleibende Heterochromie zur Folge haben. Langzeitwirkungen auf die Melanozyten und

etwaige Konsequenzen daraus sind derzeit nicht bekannt. Die Veränderung der Irisfarbe geschieht langsam und kann über Monate bis Jahre hinweg unbemerkt bleiben. Diese Veränderung der Augenfarbe trat vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbigen Iriden auf wie zum Beispiel blaubrauner, graubrauner, gelbbrauner und grünbrauner Irisfarbe, jedoch auch bei Patienten mit braunen Augen. Typischerweise breitet sich die braune Pigmentierung vom Bereich um die Pupille herum konzentrisch aus bis hin zur Peripherie des betroffenen Auges. Aber die Iris kann auch ganz oder teilweise brauner werden. Nach Therapieabbruch ist keine weitere Erhöhung des Gehaltes an braunem Irispigment beobachtet worden.

Periorbitale und Augenlidveränderungen

In kontrollierten klinischen Studien wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Travoprost bei 0,4% der Patienten von einem Dunkler werden der periorbitalen Haut und/oder der Augenlidhaut berichtet.

Bei Prostaglandinanaloga wurden auch Veränderungen der periorbitalen Region und der Augenlider einschließlich vertieftem Lidsulkus beobachtet.

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

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

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

Aphake Patienten

Aus Behandlungen mit Prostaglandin-F2 α -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 ist Travoprost mit Vorsicht anzuwenden.

Hautkontakt

Der Hautkontakt mit Travoprost 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, müssen geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen, um den direkten Kontakt mit dem Flascheninhalt zu vermeiden. Bei unbeabsichtigtem Kontakt mit dem Flascheninhalt ist die betroffene Stelle sofort sorgfältig zu reinigen.

Kontaktlinsen

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

Fredomat enthält Macroglyglycerolhydroxystearat 40, das Hautreizungen hervorrufen kann.

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 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 Travoprost während der Stillzeit nicht empfohlen.

Fertilität

Zur Auswirkung von Travoprost auf die Fertilität des Menschen liegen keine Daten vor. In Tierstudien beeinflusste Travoprost die Fertilität nicht bei Dosen,

die mehr als 250 fach über der maximal empfohlenen okulären Dosis des Menschen lagen

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der nachstehenden Nebenwirkungen werden folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und 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 Travoprost beobachtet oder nach dessen Markteinführung gemeldet

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit, jahreszeitlich bedingte Allergie
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Depression, Angst, Schlaflosigkeit
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, Periorbitalödem, Augenlidpruritus, verminderter Visus,

		verschwommenes Sehen, Tränensekretion verstärkt, Konjunktivitis, Ektropium, Katarakt, Lidrandverkrustungen, Wimpernwachstum
	Selten	Iridozyklitis, Herpes simplex am Auge, Augenentzündung, Photopsie, Ekzem Augenlider, Bindehautödem, Halos sehen, Bindehautfollikel, Hypästhesie des Auges, Trichiasis, Entzündung der Meibom-Drüsen, Vorderkammerpigmentierung, Mydriasis, Asthenopie, Hyperpigmentierung der Wimpern, Verdickung von Wimpern
	Nicht bekannt	Makulaödem, vertiefte Lidfurche
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Nicht bekannt	Vertigo, Tinnitus
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitation
	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, Atemerkrankung, 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, abnormes Haarwachstum
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

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei Ausgangswerten des Intraokular drucks 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 1x täglichen Gabe von Travoprost (Polyquaternium-1-konserviert) am Abend.

Daten zur Begleittherapie von Travoprost mit Timolol 0,5% und limitierte Daten mit Brimonidin 0,2%, die in klinischen Studien erhoben wurden, zeigten eine additive Wirkung von Travoprost mit diesen Glaukomarzneimitteln. Zur Begleittherapie mit anderen okulär hypotensiv wirkenden Arzneimitteln liegen keine klinischen Daten vor.

Sekundärpharmakologie

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

An Kulturen menschlicher Hornhautzellen sowie nach topischer Applikation am Kaninchenauge zeigte sich, dass – verglichen mit Augentropfen, die mit Benzalkoniumchlorid konserviert sind – mit Polyquaternium-1 konserviertes Travoprost nur eine minimale Oberflächentoxizität am Auge aufweist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Nach topischer okulärer Anwendung 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- $F_{2\alpha}$, 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. 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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 schwangeren Ratten, denen 3H-Travoprost gegeben wurde, fanden sich geringe Mengen an Radioaktivität. Reproduktions- und Entwicklungsstudien zeigten deutliche Auswirkungen auf den Verlust der Foeten mit einer hohen Rate bei Ratten und Mäusen (180 pg/ml bzw. 30 pg/ml Plasmakonzentration) bei Belastungen, die dem 1,2 bis 6 fachen der klinischen Exposition (bis 25 pg/ml) entsprachen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Borsäure (E284)
Natriumchlorid
Mannitol (E421)
Macroglycerolhydroxystearat 40
Polyquaternium-1
Propylenglycol (E1520)
Natriumhydroxid (E524) und/ oder Salzsäure (E507) (zur pH-Wert Einstellung).
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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.

Die Flasche der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige LDPE-Flasche mit einem transparenten LDPE-Tropfer und einem hellblauen HDPE-Sicherheits-Schraubverschluss.

Packungsgrößen:

1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 136345

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16.07.2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.01.2020

10. STAND DER INFORMATION

August 2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig