

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Traglasin 40 Mikrogramm/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 40 Mikrogramm Travoprost.  
Ein Tropfen enthält ca. 1,2 Mikrogramm Travoprost.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung enthält 7,5 mg Propylenglycol, 2 mg Macrogolglycerolhydroxystearat 40 (siehe Abschnitt 4.4.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehältnis  
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

Traglasin wird in einer Dosierung von einmal täglich 1 Tropfen in den Bindehautsack des (der) betroffenen Auges(n) eingetroft. 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 Antiglaukomatsum auf Traglasin umgestellt,

sollte das vorherige Präparat abgesetzt und die Behandlung mit Traglasin am folgenden Tag begonnen werden.

#### Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Traglasin 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 (siehe Abschnitt 5.2).

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Art der Anwendung

Anwendung am Auge.

Kontaktlinsenträger sollten auf Abschnitt 4.4 aufmerksam gemacht werden.

Der Patient sollte ein Einzeldosisbehältnis vom Streifen nehmen. Um Kontaminationen von Tropferspitze und Lösung zu vermeiden, dürfen weder das Augenlid noch die Augenumgebung oder andere Oberflächen mit der Tropferspitze des Einzeldosisbehältnisses 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.

#### Veränderungen der periorbitalen Region / Augenlider

In kontrollierten klinischen Studien wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Travoprost bei 0,4% der Patienten von einem Dunklerwerden der periorbitalen Haut und/oder der Augenliderhaut berichtet. Auch Veränderungen der periorbitalen Region und der Augenlider einschließlich vertieftem Lidsulkus wurden mit Prostaglandinanaloga beobachtet.

Travoprost kann allmählich die Wimpern der behandelten Augen verändern. Diese Veränderungen

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

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

Es existieren keine Erfahrungen mit Travoprost bei entzündlichen Augenerkrankungen; auch nicht bei neovaskulärem, Winkelblock-, Engwinkel- oder kongenitalem Glaukom und nur begrenzte Erfahrungen bei Augenerkrankungen aufgrund einer Schilddrüsenüberfunktion, Offenwinkelglaukom bei pseudophaken Patienten sowie bei Pigmentglaukom oder Pseudoexfoliationsglaukom. Daher sollte Travoprost bei Patienten mit akuter Entzündung des Auginneren unter Vorsicht eingesetzt werden.

### Aphake Patienten

Aus Behandlungen mit Prostaglandin-F2 $\alpha$ -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 mit Vorsicht anzuwenden.

### Iritis/Uveitis

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

### Hautkontakt

Der Hautkontakt mit Travoprost muss vermieden werden, da an Kaninchen gezeigt wurde, dass Travoprost über die Haut resorbiert wird.

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 Inhalt des Behältnisses zu vermeiden. Bei unbeabsichtigtem Kontakt mit dem Inhalt des Behältnisses sollte die betroffene Stelle sofort sorgfältig gereinigt werden.

### Kontaktlinsen

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

### Sonstige Bestandteile

Traglasin enthält Propylenglycol, welches Hautreizungen verursachen kann.  
Traglasin enthält Macrogolglycerolhydroxystearat, welches Hautreizungen verursachen kann.

### Kinder und Jugendliche

Die Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit 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 zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Gebärfähige Frauen/Kontrazeption

Traglasin 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. Traglasin 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 Traglasin 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**

Traglasin 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 Traglasin 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  $< 1/1.000$ ), 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.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
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, Periorbitalödem, 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 Lidfurche
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Nicht bekannt	Vertigo, Tinnitus
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen
	Selten	unregelmäßige Herzfrequenz, erniedrigte Herzfrequenz
	Nicht bekannt	Brustkorbschmerz, Bradykardie, Tachykardie, Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	Selten	diastolischer Blutdruck erniedrigt, systolischer Blutdruck erhöht, Hypotonie, Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Husten, 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

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
	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

### Kinder und Jugendliche

In einer 3-monatigen Phase-III-Studie sowie einer 7-tägigen Pharmakokinetik-Studie mit insgesamt 102 pädiatrischen Patienten, die mit Travoprost behandelt wurden, waren Typ und 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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 Traglasin kann mit lauwarmem Wasser aus den Augen gespült werden. Bei einem Verdacht der Einnahme von Traglasin 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<sub>2α</sub>-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 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 (einmal täglich 1,4 Mikrogramm).

### Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Travoprost bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Monaten bis unter 18 Jahren wurde in einer 12-wöchigen, 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).

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 Studiendauer in allen Altersgruppen einheitlich an.

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

<b>Travoprost</b>		<b>Timolol</b>		<b>Mittelwertsdifferenz<sup>a</sup></b>	<b>(95% KI)</b>
<b>N</b>	<b>Mittelwert (SE)</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert (SE)</b>		

53	-6,4 (1,05)	60	-5,8 (0,96)	-0,5	(-2,1; 1,0)
----	----------------	----	----------------	------	-------------

SE = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall;

<sup>a</sup> Mittelwertsdifferenz bedeutet Travoprost – Timolol. Die Schätzungen basieren auf Least-Square-Mittelwerten aus einem statistischen Modell, das korrelierte intraindividuelle IOD-Messungen der Patienten berücksichtigt. Das Modell beinhaltet die primäre Diagnose sowie die IOD- Ausgangswerte der Patientengruppen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

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

### Verteilung

Nach 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<sub>2α</sub>, 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.

### 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 Travoprost in allen untersuchten Altersklassen extrem niedrig ist.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Reproduktionstoxische Studien mit systemischer Gabe wurden an Ratten, Mäusen und Kaninchen durchgeführt. Die Befunde stehen im Einklang mit der agonistischen Aktivität an FP-Rezeptoren des Uterus und umfassen frühe 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 <sup>3</sup>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.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Propylenglycol (E1520)  
Macrogolglycerolhydroxystearat 40  
Natriumchlorid  
Mannitol (E421)  
Borsäure (E284)  
Natriumhydroxid und/oder Salzsäure (zur pH-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate

Nach dem Öffnen des Beutels sind die Einzeldosisbehältnisse innerhalb von 30 Tagen zu verwenden. Das geöffnete Einzeldosisbehältnis sofort nach dem Gebrauch verwerfen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nach Öffnung des Beutels: Nicht über 30°C lagern.

Einzeldosisbehältnisse im Beutel und Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchsichtige Einzeldosisbehältnisse aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) mit abdrehbarem Verschluss.

Jedes Einzeldosisbehältnis enthält 0,2 ml Lösung.

Jeder Beutel enthält 10 Einzeldosisbehältnisse.

Die folgenden Packungsgrößen sind erhältlich:

Faltschachtel mit 30 (3x10), 60 (6x10) oder 90 (9x10) Einzeldosisbehältnissen.

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 beseitigen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

OmniVision GmbH  
Lindberghstraße 9  
82178 Puchheim  
Deutschland  
Tel.: +49 89 84 07 92-30  
Fax: +49 89 84 07 92-40  
E-Mail: info@omnivision.de

#### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Z.Nr.: 140642

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

#### **10. STAND DER INFORMATION**

01/2023

#### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig