DuoTrav 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml-Augentropfen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder ml Lösung enthält Polyquaternium-1 (POLYQUAD) 10 Mikrogramm, Propylenglycol 5 mg und Macrogolglycerolhydroxystearat 1 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

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierungsempfehlung Anwendung bei Erwachsenen einschließlich älteren Patienten

Die Dosierung von DuoTrav beträgt einmal täglich, morgens oder abends, 1 Tropfen in den Bindehautsack des/der betroffenen Auges(n). DuoTrav sollte immer zur gleichen Tageszeit angewendet werden.

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

Besondere Patientengruppen Anwendung bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

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

Travoprost ist bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion sowie bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Nierenfunktion untersucht worden (Kreatinin-Clearance von 14 ml/min). Bei diesen Patienten ist keine Anpassung der Dosierung notwendig. Für Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist üblicherweise keine Dosierungsanpassung von DuoTrav erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von DuoTrav sind bei Kindern und Heranwachsenden unter 18 Jahren nicht untersucht worden. Es liegen keine Daten hierzu vor.

Art der Anwendung

Zur Anwendung am Auge.

Der Patient sollte die umhüllende Schutzfolie erst unmittelbar vor dem ersten Gebrauch entfernen. Um Kontaminationen von Tropferspitze und Lösung zu vermeiden, dürfen weder das Augenlid noch die Augenumgebung oder andere Oberflächen mit der Tropferspitze der Flasche in Berührung kommen.

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

Wird mehr als ein topisches Ophthalmikum verabreicht, müssen die einzelnen Anwendungen mindestens 5 Minuten auseinander liegen (siehe Abschnitt 4.5).

Wird die Behandlung von einem anderen topischen Antiglaukomatosum auf DuoTrav umgestellt, sollte das vorherige Präparat abgesetzt und die Behandlung mit DuoTrav am folgenden Tag aufgenommen werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen sonstige Betablocker.

Reaktive Atemwegserkrankungen einschließlich bronchialen Asthmas oder dessen Vorgeschichte, schwere chronisch obstruktive Lungenkrankheit. Sinusbradykardie, Sick-Sinus Syndrom einschließlich sinuatrialem Block; atrioventrikulärer Block 2. oder 3. Grades, der nicht durch einen Herzschrittmacher kontrolliert ist; Herzversagen, kardiogener Schock.

Schwere allergische Rhinitis und Hornhautdystrophien.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Systemisch

Wie andere topisch angewendete ophthalmologische Wirkstoffe werden Travoprost und Timolol systemisch aufgenommen. Aufgrund des beta-adrenergen Bestandteils, Timolol, können die gleichen kardiovaskulären, pulmonären und sonstigen Nebenwirkungen auftreten wie bei systemischen Arzneimitteln, die Betablocker enthalten. Die Inzidenz systemischer Nebenwirkungen nach topischer ophthalmologischer Applikation ist

geringer als bei systemischer Applikation. Zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.

Herzerkrankungen

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

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

Gefäßerkrankungen

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

Atemwegserkankungen

Nach Anwendung einiger ophthalmologischer Betablocker bei Asthmapatienten sind respiratorische Reaktionen einschliesslich Todesfälle aufgrund von Bronchospasmen berichtet worden.

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

Hypoglykämie/Diabetes

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

Muskelschwäche

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

Hornhauterkrankungen

Ophthalmologische Betablocker können ein Trockenes Auge verursachen. Patienten mit Hornhauterkrankungen sollten unter Vorsicht behandelt werden.

Ablösung der Chorioidea

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

Sonstige Betablocker

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

Chirurgische Anästhesie

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

Hyperthyreose

Betablocker können die klinischen Zeichen einer Hyperthyreose maskieren.

Hautkontakt

Prostaglandine und Prostaglandinanaloga sind biologisch aktive Wirkstoffe, die durch die Haut resorbiert werden können. Schwangere Frauen oder Frauen, die schwanger werden wollen, sollten geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen, um den direkten Kontakt mit dem Flascheninhalt zu vermeiden. Bei unbeabsichtigtem Kontakt mit einer beachtlichen Menge des Flascheninhalts sollte die betroffene Stelle sofort sorgfältig gereinigt werden.

Anaphylaktische Reaktionen

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

Begleittherapie

Timolol kann mit anderen Arzneimitteln wechselwirken (siehe Abschnitt 4.5).

Es wird nicht empfohlen, zwei topische Prostaglandine zu kombinieren.

Okuläre Wirkungen

Travoprost kann die Augenfarbe allmählich verändern, indem es die Anzahl der Melanosomen (Pigmentgranulae) der Melanozyten erhöht. Vor Therapiebeginn müssen Patienten auf eine möglicherweise dauerhafte Veränderung der Irisfarbe hingewiesen werden. Die unilaterale Behandlung kann eine bleibende Heterochromie zur Folge haben. Langzeitwirkungen auf die Melanozyten und etwaige Konsequenzen daraus sind derzeit nicht bekannt. Die Veränderung der Irisfarbe geschieht langsam und kann über Monate bis Jahre hinweg unbemerkt bleiben. Diese Veränderung der Augenfarbe trat vorwiegend bei Patienten mit gemischtfarbigen Iriden auf wie zum Beispiel blaubrauner, graubrauner, gelbbrauner und grünbrauner Irisfarbe, je-

doch 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.
In kontrollierten klinischen Studien wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Travoprost von einem Dunklerwerden der periorbitalen Haut und/oder der Augenliderhaut berichtet.
Bei der Anwendung von Prostaglandinanaloga wurden periorbitale sowie Augenlidveränderungen einschließlich vertieftem Augenlidsulkus 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 DuoTrav 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.
Unter Behandlung mit Prostaglandin F2α-Analoga wurden Makulaödeme berichtet. Bei aphaken Patienten, pseudophaken Patienten mit Hinterkapselriss oder mit Vorderkammerlinse oder Patienten mit bekannten Risikofaktoren für ein zystoides Makulaödem ist DuoTrav mit Vorsicht anzuwenden.
Bei Patienten mit bekannter Prädisposition für Iritis/Uveitis sowie bei bestehender intraokulärer Entzündung kann DuoTrav mit Vorsicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

DuoTrav enthält Propylenglycol und Macrogolglycerolhydroxystearat, die Hautreizungen hervorrufen können.
Patienten müssen angewiesen werden, Kontaktlinsen vor der Anwendung von DuoTrav zu entfernen und diese frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine spezifischen Arzneimittel-Interaktionsstudien mit Travoprost oder Timolol durchgeführt.
Folgende Wirkstoffe bewirken bei gleichzeitiger Gabe mit betablockerhaltigen Augentropfen möglicherweise additiv eine Hypotension und/oder eine ausgeprägte Bradykardie: orale Calciumkanalblocker, betablockerhaltige Arzneimittel, Antiarrhythmika (einschließlich Amiodaron), Digitalisglykoside, Parasympathomimetika, Guanethidin.
Beim plötzlichen Absetzen von Clonidin tritt eine hypertensive Reaktion auf, die durch die Einnahme von Betablockern potenziert werden kann.
Es liegen Berichte über eine potenzierte systemische Betablockade vor (z.B. erniedrigte Herzfrequenz, Depression) bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP2D6-Inhibitoren (z.B. Quinidin, Fluoxetin, Paroxetin) und Timolol.
In Einzelfällen wurde über eine Mydriasis aufgrund der gleichzeitigen Anwendung ophthalmischer Betablocker und Adrenalin (Epinephrin) berichtet.
Betablocker können die hypoglykämische Wirkung antidiabetisch wirkender Arzneimittel verstärken. Betablocker können die klinischen Zeichen und Symptome einer Hypoglykämie maskieren (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

DuoTrav 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.
Zur Anwendung von DuoTrav oder der Einzelkomponenten bei schwangeren Frauen liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen vor.
Timolol / DuoTrav sollte in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, außer es ist eindeutig indiziert. Zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.
Epidemiologische Studien zeigen keine Missbildungen, weisen jedoch auf das Risiko einer intrauterinen Wachstumsverzögerung hin, wenn Betablocker oral verabreicht werden. Außerdem wurden bei Neugeborenen klinische Zeichen und Symptome einer Betablockade beobachtet (z.B. Bradykardie, Hypotension, Atemnot und Hypoglykämie), wenn Betablocker bis zur Entbindung angewendet wurden. Bei Anwendung von DuoTrav bis zur Entbindung sollte das Neugeborene in den ersten Tagen nach der Geburt sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Travoprost aus Augentropfen beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierstu-

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

Die Anwendung von DuoTrav bei stillenden Frauen wird nicht empfohlen. Fertilität

Zur Auswirkung von DuoTrav auf die Fertilität des Menschen liegen keine Daten vor. In Tierstudien beeinflussten Travoprost oder Timolol 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

DuoTrav hat keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf dieVerkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wie bei allen Augentropfen können vorübergehendes Verschwommensehen und andere Beeinträchtigungen der Sicht auftreten. Wenn sich nach dem Eintropfen Verschwommensehen einstellt, dürfen Patienten nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bis diese Beeinträchtigung abgeklungen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien wurde DuoTrav an 2170 Patienten angewendet. Die häufigste behandlungsbedingte Nebenwirkung war okuläre Hyperämie (12,0%).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in der folgenden Tabelle aufgeführt sind, wurden in klinischen Studien beobachtet oder nach Markteinführung gemeldet. Sie sind nach Organsystemen klassifiziert und werden folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000) oder unbekannt (kann auf Grund der vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden). In jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeordnet.

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkung***
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit.
Psychiatrische Erkrankungen	Selten Unbekannt	Nervosität. Depression.
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich Unbekannt	Schwindelgefühl, Kopfschmerz. apoplektischer Insult, Synkope, Parästhesie.
Augenerkrankungen	Sehr häufig Häufig Gelegentlich Selten Unbekannt	okuläre Hyperämie. Keratitis punctata, Augenschmerzen, Sehstörung, Sehen verschwommen, trockenes Auge, Augenjucken,Augenbeschwerden, Augenreizung. Keratitis, Iritis, Konjunktivitis, Entzündung der vorderen Augenkammer, Blepharitis, Photophobie, Sehschärfe vermindert, Astenopie, Schwellung des Auges, Tränensekretion verstärkt, Erythem des Augenlids, Wimpernwachstum, Augenallergie, Bindehautödem, Augenlidödem. Hornhauterosion, Entzündung der Meibomdrüsen, Bindehautblutung, Augenlidrandverkrustung, Trichiasis, Distichiasis. Makulaödem, Augenlidptosis, Erkrankung der Kornea.
Herzerkrankungen	Gelegentlich Selten Unbekannt	Bradykardie. Arrhythmien, Herzfrequenz unregelmäßig. Herzinsuffizienz, Tachykardie, Brustkorbschmerz, Palpitationen.
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich Unbekannt	Hypertension, Hypotension. Ödem peripher.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich Selten Unbekannt	Dyspnoe, retronasaler Ausfluss. Dysphonie, Bronchospasmen, Husten, Rachenreizungen, Schmerzen im Oropharynx, Beschwerden an der Nase. Asthma.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Unbekannt	Geschmacksstörung.
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich Selten Unbekannt	Kontaktdermatitis, Hypertrichose. Urtikaria, Hautverfärbung, Alopezie, Hauthyperpigmentierung (periokulär). Ausschlag.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Selten	Schmerzen in den Extremitäten.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Chromurie.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Durst, Fatigue.

Weitere Nebenwirkungen, die bei einem der Wirkstoffe beobachtet wurden und potenziell bei DuoTrav auftreten können:

Travoprost

Systemorganklasse	***MedDRA Terminologie der Nebenwirkung (PT)***
Augenerkrankungen	Uveitis, Erkrankung der Bindehaut, Bindehautfollikel, Hyperpigmentation der Iris.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exfoliation der Haut.

Timolol

Wie bei anderen topischen Ophthalmika wird Timolol vom Körperkreislauf aufgenommen. Dabei können ähnliche unerwünschte Wirkungen wie bei systemischen Betablockern auftreten. Die zusätzlich aufgeführten Nebenwirkungen beinhalten Reaktionen innerhalb der Klasse der ophthalmologischen Betablocker. Die Inzidenz unerwünschter systemischer Nebenwirkungen ist bei topischer ophthalmologischer Gabe geringer als bei systemischer Applikation. Zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine topische Überdosierung von DuoTrav ist unwahrscheinlich und dürfte keine toxischen Wirkungen haben.

Im Falle versehentlichen Verschluckens sind die Symptome einer systemischen Betablockade Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmen und Herzinsuffizienz.
Wenn DuoTrav überdosiert wurde, sollte eine symptomatische und unterstützende Behandlung erfolgen. Timolol wird nicht ohne Weiteres dialysiert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmologika-Antiglaukomatosa und Miotika. ATC-Code: S01ED51.

Wirkmechanismus

DuoTrav enthält zwei Wirkstoffe: Travoprost und Timololmaleat. Beide Komponenten senken den intraokulären Druck über Mechanismen ab, die sich ergänzen. Ihre Gesamtwirkung bedeutet eine zusätzliche Drucksenkung im Vergleich zur Wirkung der Einzelsubstanzen.
Travoprost, ein Prostaglandin-F2α-Analogon, ist ein hochselektiver Vollagonist mit hoher Affinität zum Prostaglandin-FP-Rezeptor und senkt den intraokulären Druck durch Steigerung des Kammerwasserabflusses durch das Trabekelmaschenwerk und uveosklerale Abflusswege. Beim Menschen tritt die Senkung des intraokulären Drucks ungefähr 2 Stunden nach dem Eintropfen ein, die maximale Wirkung ist nach 12 Stunden erreicht. Die signifikante Drucksenkung nach einmaligem Tropfen hält mindestens 24 Stunden an.
Timolol ist ein nichtselektiver adrenerger Betablocker ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität, direkte myocarddepressive Wirkung oder membranstabilisierende Aktivität. Tonografische und fluorofotometrische Studien am Menschen weisen darauf hin, dass Timolol in erster Linie die Kammerwasserproduktion absenkt und die Abflussfacilität leicht verbessert.

Sekundärpharmakologie

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

Pharmakodynamische Eigenschaften

Klinische Wirkung

In einer kontrollierten klinischen 12-Monatsstudie mit Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension und einem Ausgangsdruck von 25 bis 27 mmHg bewirkte die morgendliche Einmalgabe von DuoTrav eine Drucksenkung von 8 bis 10 mmHg. DuoTrav zeigte sich im Vergleich zu Latanoprost 50 Mikrogramm/ml + Timolol 5 mg/ml bei der IOD-Senkung über alle Studienzeitpunkte nicht unterlegen.
In einer kontrollierten klinischen 3-Monatsstudie mit Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension und einem Ausgangsdruck von 27 bis 30 mmHg bewirkte die morgendliche Einmalgabe von DuoTrav eine Drucksenkung von 9 bis 12 mmHg. Sie war damit um 2 mmHg stärker als bei Travoprost 40 Mikrogramm/ml bei abendlicher Einmalgabe und 2 bis 3 mmHg stärker als bei Timolol 5 mg/ml 2 x täglich. Der mittlere morgendliche IOD (8:00 Uhr-24 Stunden nach der letzten Gabe von DuoTrav) wurde durch DuoTrav bei allen Studienterminen statistisch signifikant stärker abgesenkt als durch Travoprost.
In zwei kontrollierten klinischen 3-Monatsstudien bei Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension und einem Ausgangsdruck von 23 bis 26 mmHg bewirkte die morgendliche Einmalgabe von DuoTrav eine Drucksenkung von 7 bis 9 mmHg. Die mittlere IOD-Senkung durch DuoTrav war nicht geringer, wenngleich zahlenmäßig etwas unter den Werten der Kombinationstherapie von Travoprost 40 Mikrogramm/ml 1 x täglich abends und Timolol 5 mg/ml 1 x täglich morgens.
Bei Ausgangswerten des intraokulären Drucks von 24 bis 26 mmHg zeigte sich in einer sechswöchigen kontrollierten Studie, die Patienten mit Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension umfaßte, eine gemittelte Reduzierung um 8 mmHg bei einer 1x täglichen Gabe von DuoTrav (konserviert mit Polyquaternium-1) am Morgen. Diese Senkung war identisch mit der Senkung unter DuoTrav konserviert mit Benzalkoniumchlorid.
Die Einschlusskriterien waren für alle Studien gleich außer hinsichtlich des IOD und der Reaktion auf vorhergehende IOD-senkende Therapien. Die klinische Entwicklung von DuoTrav umfasste Patienten mit und ohne vorausgegangene Therapie. Ungenügende Ansprechbarkeit auf eine Monotherapie war kein Einschlusskriterium.
Studiendaten deuten darauf hin, dass die Abendgabe bei der mittleren IOD-Senkung möglicherweise Vorteile bietet. Bei der Empfehlung für eine Morgen- oder Abendgabe sollte die Zweckmäßigkeit für den Patienten sowie die erwartete Compliance berücksichtigt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Travoprost und Timolol werden über die Hornhaut aufgenommen. Travoprost ist ein Prodrug. Es wird in der Hornhaut durch Esterhydrolyse rasch zur aktiven freien Säure umgewandelt. Bei 22 Probanden war nach fünf Tagen mit 1 x täglicher Gabe von DuoTrav (Polyquaternium-1 konserviert) bei den meisten Teilnehmern (94,4%) die freie Säure von Travoprost im Plasma nicht quantifizierbar und eine Stunde nach der Gabe grundsätzlich nicht nachweisbar. Bei Proben oberhalb der Quantifizierungsgrenze (Quantifizierungsgrenze ≥0,01 ng/ml) lagen die Konzentrationen zwischen 0,01 und 0,03 ng/ml. Die mittlere Timolol steady-state C_{max} betrug 1,34 ng/ml; T_{max} wurde ungefähr 0,69 Stunden nach der 1 x-täglichen Gabe von DuoTrav erreicht.

Verteilung

Die freie Säure von Travoprost ist in Tierstudien im Kammerwasser während der ersten Stunden, im

menschlichen Plasma nur innerhalb der ersten Stunde nach der topischen Applikation von DuoTrav nachweisbar. Timolol kann im Kammerwasser des Menschen nach der topischen Gabe von Timolol und im Plasma nach topischer Gabe von DuoTrav bis zu 12 Stunden später nachgewiesen werden.

Biotransformation

Travoprost und die aktive freie Säure werden hauptsächlich über den Metabolismus ausgeschieden. Die systemische Metabolisierung ähnelt derjenigen von endogenem Prostaglandin-F2α, die durch Reduktion der 13-14 Doppelbindung, Oxidation der 15-Hydroxyl-Gruppe und β-oxidative Abspaltung an der oberen Seitenkette charakterisiert ist.

Timolol wird über zwei Wege metabolisiert. Ein Abbauweg fügt eine Ethanolaminseitenkette an den Thiadazolring, während der andere Abbauweg dem morpholinen Stickstoffatom eine Ethanol-Seitenkette anfügt sowie eine zweite, ähnliche Seitenkette mit einer Carbonylgruppe am Stickstoffatom einfügt. Nach okulärer Verabreichung von DuoTrav beträgt die Plasmahalbwertzeit t½ von Timolol 4 Stunden.

Eliminierung

Die aktive freie Säure von Travoprost und ihre Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Im Urin finden sich weniger als 2% einer am Auge gegebenen Dosis als freie Säure. Timolol und dessen Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Ungefähr 20% einer Timolol-Dosierung wird unverändert im Urin ausgeschieden, der Rest als Metaboliten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die zweimal tägliche Gabe von DuoTrav bei Affen führte zu vermehrtem Auftreten von Fissuren der Lider und zu erhöhter Irispigmentierung wie sie nach der okulären Gabe von Prostanoiden beobachtet wird.

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 DuoTrav nur eine minimale Oberflächentoxizität am Auge aufweist.

Travoprost

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

Reproduktionstoxizitätsstudien mit systemischer Gabe von Travoprost sind an Ratten, Mäusen und Kaninchen durchgeführt worden. Die Befunde stehen im Einklang mit der agonistischen Aktivität an FP-Rezeptoren des Uterus und umfassen frühe Embryoletalität, Verlust nach Einnistung und Fötotoxizität. Während der Organogenese bei trächtigen Ratten führte die systemische Gabe von Travoprost, die der 200 fachen klinischen Dosierung entsprach, zu einem erhöhten Auftreten von Missbildungen. Im Fruchtwasser und im fötalen Gewebe von trächtigen Ratten, denen ^{3}H Travoprost gegeben wurde, fanden sich geringe Mengen an Radioaktivität. Reproduktions- und Entwicklungsstudien zeigten deutliche Auswirkungen auf den Verlust der Föten mit einer hohen Verlustrate bei Ratten und Mäusen (180 pg/ml bzw. 30 pg/ml Plasmakonzentration) bei Belastungen, die dem 1,2 bis 6 fachen der klinischen Exposition (bis 25 pg/ml) entsprachen.

Timolol

Die nichtklinischen Daten zu Timolol, die auf konventionellen Sicherheitsstudien zur Pharmakologie, zur Toxizität nach wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial basieren, lassen keine besondere Gefährdung für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität mit Timolol ergaben bei der Ratte eine verzögerte foetale Knochenbildungsgeschwindigkeit ohne Nebenwirkungen auf die postnatale Entwicklung (das 7000 fache der klinischen Dosis) sowie eine erhöhte foetale Resorption beim Kaninchen (das 14000 fache der klinischen Dosis)

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polyquaternium-1, Mannitol (E421), Propylenglycol (E1520), Macrogolglycerolhydroxystearat, Borsäure, Natriumchlorid, Natriumhydroxid und/oder Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung), Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

4 Wochen nach dem erstmaligen Öffnen nicht mehr verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ovale 2,5 ml Flasche aus Polypropylen (PP) oder Polyethylen niederer Dichte (LDPE) mit PP- oder LDPE-Tropfer und einem Schraubverschluss aus Polypropylen in einer Folienverpackung.

Packungsgrößen: 1, 3 oder 6 Flaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

EU/1/06/338/001-006

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

24. April 2006 / 7. Oktober 2010

10. Stand der Information

Juni 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.