

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

**Travoprost/Timolol Heumann 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung**

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml Lösung enthält 150 Mikrogramm Benzalkoniumchlorid und 5 mg Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.) (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Augentropfen, Lösung.

Klare, farblose, wässrige Lösung, praktisch partikelfrei.

pH: 5,5–7,0

Osmolalität: 252–308 mOsmol/kg

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Travoprost/Timolol Heumann 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 und Art der Anwendung**

**Dosierung**

Anwendung bei Erwachsenen einschließlich älteren Patienten

Die Dosierung von Travoprost/Timolol Heumann beträgt einmal täglich, morgens oder abends, 1 Tropfen in den Bindehautsack des/der betroffenen Auges(n). Travoprost/Timolol Heumann 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

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Zu Travoprost/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung 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 Travoprost/Ti-

molol Heumann erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Travoprost/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung sind bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten dazu vor.

**Art der Anwendung**

Zur Anwendung am Auge.

Der Patient sollte den Beutel 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 Antiglaukomatoseum auf Travoprost/Timolol Heumann umgestellt, sollte das vorherige Präparat abgesetzt und die Behandlung mit Travoprost/Timolol Heumann am folgenden Tag aufgenommen werden.

Patienten müssen angewiesen werden, weiche Kontaktlinsen vor der Anwendung von Travoprost/Timolol Heumann zu entfernen und diese frühestens 15 Minuten nach der Anwendung von Travoprost/Timolol Heumann 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 und/ oder Prostaglandine.
- Reaktive Atemwegserkrankungen einschließlich bronchialen Asthmas oder dessen Vorgeschichte, schwere, chronisch obstruktive Lungenerkrankung.
- 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 ophthalmische 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 ophthalmischer Applikation ist geringer als bei systemischer Applikation. Für Informationen 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 ihrer negativen Auswirkungen auf die Überleitungszeit sollten Betablocker bei Patienten mit Herzblock 1. Grades nur unter Vorsicht eingesetzt werden.

Gefäßerkrankungen

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

Atemwegserkrankungen

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

Bei Patienten mit leichter/moderater chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) sollte Travoprost/Timolol Heumann unter Vorsicht angewandt werden und nur dann, wenn der potentielle Nutzen das potentielle 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 Doppelsehen, Ptosis und generalisierter Schwäche) vorliegt.

Hornhauterkrankungen

Ophthalmische 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 intraokularen 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 Anwen-

dung zweier topischer Betablocker wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Chirurgische Anästhesie

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

Hyperthyreose

Betablocker können die klinischen Zeichen einer Hyperthyreose maskieren.

Hautkontakt

Prostaglandine und Prostaglandin-Analoga 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.

Okulare Wirkungen

Travoprost kann die Augenfarbe allmählich verändern, indem es die Anzahl der Melanosomen (Pigmentgranula) 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.

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 Prostaglandin-Analoga wurden periorbitale sowie Augen-

lidveränderungen 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, Dicke, Pigmentierung und/oder 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/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung, 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-F<sub>2α</sub>-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/Timolol Heumann mit Vorsicht anzuwenden.

Bei Patienten mit bekannter Prädisposition für Iritis/Uveitis sowie bei bestehender intraokularer Entzündung kann Travoprost/Timolol Heumann mit Vorsicht angewendet werden.

**Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken**

Die Anwendung von Travoprost/Timolol Heumann kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sonstige Bestandteile

Travoprost/Timolol Heumann enthält Benzalkoniumchlorid, welches zu Verfärbung weicher Kontaktlinsen führen kann. Der Kontakt mit weichen Kontaktlinsen ist zu vermeiden. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung von Travoprost/Timolol Heumann zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen (siehe Abschnitt 4.2). Benzalkoniumchlorid kann Augenreizungen und Symptome trockener Augen verursachen und den Tränenfilm und die Hornhautoberfläche beeinträchtigen und sollte bei Patienten mit trockenem Auge und bei Patienten, bei denen die Hornhaut beeinträchtigt sein könnte, mit Vorsicht angewendet werden. Patienten sollten bei längerem Gebrauch überwacht werden.

Travoprost/Timolol Heumann enthält Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.), welches Hautreizungen verursachen kann.

**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 oder 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. Chinidin, 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**

Travoprost/Timolol Heumann darf nicht von Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, ohne dass ausreichende schwangerschaftsverhütende Maßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 5.3).

**Schwangerschaft**

Die Anwendung von Travoprost während der Schwangerschaft führt zu gesundheitsschädlichen pharmakologischen Wirkungen beim ungeborenen und/oder beim neugeborenen Kind.

Zur Anwendung von Travoprost/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung oder der Einzelkomponenten bei schwangeren Frauen liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen vor. Travoprost/Timolol sollte in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, außer es ist eindeutig indiziert.

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 Travoprost/Timolol Heumann bis zur Entbindung sollte das Neugeborene in den

ersten Tagen nach der Geburt sorgfältig überwacht werden.

Travoprost/Timolol Heumann sollte in der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, außer es ist eindeutig indiziert. Für Informationen zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.

**Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Travoprost aus Augentropfen beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierstudien 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. Für Informationen zur Verminderung der systemischen Aufnahme siehe Abschnitt 4.2.

Die Anwendung von Travoprost/Timolol Heumann bei stillenden Frauen wird nicht empfohlen.

**Fertilität**

Zur Auswirkung von Travoprost/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung auf die Fertilität des Menschen liegen keine Daten vor. In Tierstudien zeigte Travoprost bei bis zu 75-fach höheren Dosierungen als die maximal empfohlene okulare Dosis für den Menschen keine Auswirkungen auf die Fertilität, wohingegen bei Timolol keine relevante Auswirkung bei diesen Dosierungen beobachtet wurde.

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

Travoprost/Timolol Heumann 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 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 Travoprost/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung an 2.170 Patienten angewendet. Die häufigste behandlungsbedingte Nebenwirkung war okulare 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, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000,

< 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.

Siehe Tabelle unten

Weitere Nebenwirkungen, die bei einem der Wirkstoffe beobachtet wurden und potentiell bei Travoprost/Timolol Heumann auftreten können:

Travoprost

Siehe Tabelle auf Seite 4 oben

Timolol

Wie bei anderen topisch angewendeten ophthalmischen Arzneimitteln wird Timolol vom Körperkreislauf aufgenommen. Dabei können unerwünschte Wirkungen ähnlich 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	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Selten	Nervosität
	Nicht bekannt	Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Schwindelgefühl, Kopfschmerz
	Nicht bekannt	apoplektischer Insult, Synkope, Parästhesie
Augenerkrankungen	Sehr häufig	okulare Hyperämie
	Häufig	Keratitis punctata, Augenschmerzen, Sehstörung, verschwommenes Sehen, trockenes Auge, Augenjucken, Augenbeschwerden, Augenreizung
	Gelegentlich	Keratitis, Iritis, Konjunktivitis, Entzündung der vorderen Augenkammer, Blepharitis, Photophobie, verminderte Sehschärfe, Asthenopie, Schwellung des Auges, verstärkte Tränensekretion, Erythem des Augenlids, Wimpernwachstum, Augenallergie, Bindehautödem, Augenlidödem
	Selten	Hornhauterosion, Entzündung der Meibomdrüsen, Bindehautblutung, Augenlidrandverkrustung, Trichiasis, Distichiasis
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Makulaödem, Augenlidptosis, vertiefte Lidfurche, Irishyperpigmentierung, Erkrankung der Kornea
	Gelegentlich	Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Selten	Arrhythmien, unregelmäßige Herzfrequenz
	Nicht bekannt	Herzinsuffizienz, Tachykardie, Brustkorbschmerz, Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Hypertension, Hypotension
	Nicht bekannt	Peripheres Ödem
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dyspnoe, retronasaler Ausfluss
	Selten	Dysphonie, Bronchospasmen, Husten, Rachenreizungen, Schmerzen im Oropharynx, Beschwerden an der Nase
	Nicht bekannt	Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt	Geschmacksstörung
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase
	Gelegentlich	Kontaktdermatitis, Hypertrichose, Hauthyperpigmentierung (periokular)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Urtikaria, Hautverfärbung, Alopezie
	Nicht bekannt	Ausschlag
	Selten	Schmerzen in den Extremitäten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Selten	Schmerzen in den Extremitäten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Chromurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Durst, Fatigue

Siehe Tabelle unten

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Eine topische Überdosierung von Travoprost/Timolol Heumann ist unwahrscheinlich und dürfte keine toxischen Wirkungen haben.

Im Falle versehentlichen Verschluckens sind die Symptome einer systemischen Betablockade Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmen und Herzinsuffizienz.

Wenn Travoprost/Timolol Heumann überdosiert wurde, sollte eine symptomatische und unterstützende Behandlung erfolgen. Timolol wird nicht ohne Weiteres dialysiert.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika; Antiglaukomatosa und Miotika, ATC-Code: S01ED51.

**Wirkmechanismus**

Travoprost/Timolol Heumann enthält zwei Wirkstoffe: Travoprost und Timololmaleat. Beide Komponenten senken den intraokularen Druck über Mechanismen ab, die sich ergänzen. Ihre Gesamtwirkung bedeutet eine zusätzliche Drucksenkung im Vergleich zur Wirkung der Einzelsubstanzen.

Travoprost, ein Prostaglandin-F<sub>2α</sub>-Analogon, ist ein hochselektiver Vollagonist mit hoher Affinität zum Prostaglandin-FP-Rezeptor und senkt den intraokularen Druck durch Steigerung des Kammerwasserabflusses durch das Trabekelmaschenwerk und uveosklerale Abflusswege. Beim Menschen tritt die Senkung des intraokularen 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 myokarddepressive Wirkung oder membranstabilisierende Aktivität. Tonografische und fluorofotometrische Studien am Menschen weisen darauf hin, dass Timolol in erster Linie die Kammerwasserproduktion absenkt und die Abflussfazität leicht verbessert.

**Sekundärpharmakologie**

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

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Saisonale Allergie
Psychiatrische Erkrankungen	Ängstlichkeit, Insomnie
Augenerkrankungen	Uveitis, Bindehautfollikel, Augenausfluss, Periorbital-ödem, Augenlidpruritus, Ektropion, Katarakt, Iridocyclitis, Herpes simplex am Auge, Augenentzündung, Photopsie, Augenlidkzeme, Halos sehen, Hypästhesie des Auges, Vorderkammerpigmentierung, Mydriasis, Hyperpigmentierung der Wimpern, Verdickung von Wimpern, Gesichtsfelddefekt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo, Tinnitus
Gefäßerkrankungen	Erniedrigter diastolischer Blutdruck, erhöhter systolischer Blutdruck
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Asthma verstärkt, allergische Rhinitis, Epistaxis, Erkrankung der Atemwege, Nasenverstopfung, trockene Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Peptisches Ulkusrezidiv, gastrointestinale Erkrankung, Diarrhö, Obstipation, Mundtrockenheit, Abdominalschmerz, Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exfoliation der Haut, anomale Veränderungen der Haarstruktur, allergische Dermatitis, Veränderungen der Haarfarbe, Madarosis, Pruritus, anomales Haarwachstum, Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie, Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie
Untersuchungen	Prostataspezifisches Antigen erhöht

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Systemische allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria, Ausschlag lokal und am ganzen Körper, Pruritus, Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie, Alpträume, Gedächtnisverlust, Halluzination
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
Herzkrankungen	Ödeme, dekompensierte Herzinsuffizienz, atrioventrikulärer Block, Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Raynaud-Phänomen, kalte Hände und Füße
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhö, trockener Mund, Abdominalschmerz, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Psoriasiformer Ausschlag oder Exazerbation einer Psoriasis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sexuelle Dysfunktion, verminderte Libido
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie



**Pharmakodynamische Wirkungen**
**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 Travoprost/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung, eine Drucksenkung von 8 bis 10 mmHg. Travoprost/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung, 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 Travoprost/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung 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 × täglich. Der mittlere morgendliche IOD (8:00 Uhr, 24 Stunden nach der letzten Gabe von Travoprost/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung) wurde durch Travoprost/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung, 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 Travoprost/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung, eine Drucksenkung von 7 bis 9 mmHg. Die mittlere IOD-Senkung durch Travoprost/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung, war nicht geringer, wengleich zahlenmäßig etwas unter den Werten der Kombinationstherapie von Travoprost 40 Mikrogramm/ml 1 × täglich abends und Timolol 5 mg/ml 1 × täglich morgens.

Bei Ausgangswerten des intraokularen 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 1 × täglichen Gabe von Travoprost/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung (konserviert mit Polyquaternium-1), am Morgen. Diese Senkung war identisch mit der Senkung unter Travoprost/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung, 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 Travoprost/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung, 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 × täglicher Gabe von Travoprost/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung (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  $\geq 0,01$  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 Travoprost/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung 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 Travoprost/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung, nachweisbar. Timolol kann im Kammerwasser des Menschen nach der topischen Gabe von Timolol und im Plasma nach topischer Gabe von Travoprost/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung, 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- $F_{2\alpha}$ , die durch Reduktion der 13–14 Doppelbindung, Oxidation der 15-Hydroxyl-Gruppe und  $\beta$ -oxidative Abspaltung an der oberen Seitenkette charakterisiert ist.

Timolol wird über zwei Wege metabolisiert. Ein Abbauweg fügt eine Ethanolamin-Seitenkette an den Thiadazolring, während der andere Abbauweg dem morpholin Stickstoffatom eine Ethanol-Seitenkette anfügt sowie eine zweite, ähnliche Seitenkette mit einer Carbonylgruppe am Stickstoffatom einfügt. Nach okulärer Verabreichung von Travoprost/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung, beträgt die Plasmahalbwertszeit  $t_{1/2}$  von Timolol 4 Stunden.

**Elimination**

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 Travoprost/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung, bei Affen führte zu vermehrtem Auftreten von Fissuren der Lider und zu erhöhter Irispigmentierung wie sie nach der okularen 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 Travoprost/Timolol 40 Mikrogramm/ml + 5 mg/ml Augentropfen, Lösung, 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 × 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 Fetotoxizität. 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 fetalen 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 Sicherheitsdaten zu Timolol, die auf konventionellen Sicherheitsstudien zur Pharmakologie, zur Toxizität nach wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum karzinogenen Potential basieren, lassen keine besondere Gefährdung für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität mit Timolol ergaben bei der Ratte eine verzögerte fetale Knochenbildungsgeschwindigkeit ohne Nebenwirkungen auf die postnatale Entwicklung (das 7.000-Fache der klinischen Dosis) sowie eine erhöhte fetale Resorption beim Kaninchen (das 14.000-Fache der klinischen Dosis).

**6. Pharmazeutische Angaben**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Benzalkoniumchlorid  
Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.)  
Trometamol  
Natriumedetat (Ph. Eur.)  
Borsäure  
Mannitol (Ph. Eur.)  
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke oder gereinigtes Wasser

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.  
4 Wochen nach Anbruch verwerfen.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Vor Anbruch sind für dieses Arzneimittel bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Die Flasche im Beutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Nach Anbruch sind für dieses Arzneimittel keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

5-ml-Polypropylen-Flasche mit farblosem LDPE-Tropfer und einer weiß-opaken HDPE/LDPE-Verschlusskappe mit Originalitätssiegel. Jede Flasche ist in einem Beutel verpackt. Jede Flasche enthält 2,5 ml Lösung.

Packungen mit 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.  
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. Inhaber der Zulassung**

**HEUMANN PHARMA**  
GmbH & Co. Generica KG  
Südwestpark 50  
90449 Nürnberg  
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:  
Heunet Pharma GmbH  
Südwestpark 50  
90449 Nürnberg

**8. Zulassungsnummer**

2201818.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
06. März 2019

**10. Stand der Information**

03/2020

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt