

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Kivizidiale 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml

očné roztokové kvapky

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 40 mikrogramov travoprostu a 5 mg timololu (vo forme timolólium-hydrogen-maleátu).

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každý ml roztoku obsahuje 2 mg hydroxystearoylmakrogol-glycerolu 40 ( pozri časť 4.4.).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky

Číry, bezfarebný vodný roztok, prakticky bez častíc.

pH: 5,5-7,5

Osmolalita: 290 mOsmol/kg  $\pm$  10 % (261-319 mOsm/kg)

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Kivizidiale je indikovaný dospelým na zníženie vnútroočného tlaku (VOT) u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo s očnou hypertenziou, ktorí nevykazujú postačujúcu odozvu na topické beta-blokátory alebo prostaglandínové analógy (pozri časť 5.1).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Použitie pre dospelých, vrátane starších osôb.*

Dávkou je jedna kvapka Kivizidiale do spojovkového vaku postihnutého oka (očí) raz denne, ráno alebo večer. Má sa podávať každý deň v rovnakom čase.

Ak sa dávka vynechá, v liečbe treba pokračovať podľa plánu nasledujúcou dávkou. Dávka nemá prekročiť jednu kvapku do postihnutého oka (očí) denne.

##### Osobitné populácie

##### *Porucha funkcie pečene a obličiek*

Nerobili sa žiadne štúdie týkajúce sa použitia očných kvapiek travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml, alebo očných kvapiek timololu 5 mg/ml u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo

obličiek.

Travoprost bol skúmaný u pacientov so stredne závažnou, až závažnou poruchou funkcie pečene a u pacientov so stredne závažnou, až závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu až pri hodnote 14 ml/min). U týchto pacientov nebola potrebná úprava dávkovania.

Je nepravdepodobné, že pacienti s poruchou funkcie pečene alebo obličiek budú potrebovať úpravu dávkovania očných kvapiek Kivizidiale (pozri časť 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť očných kvapiek travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Na podanie do oka.

Kivizidiale je sterilný roztok, ktorý neobsahuje konzervačné látky.

Pacienti musia byť poučení, aby si pred použitím umyli ruky a zabránili v kontakte hrotu kvapkadla fľašky s okom alebo okolitými oblasťami oka, pretože to môže spôsobiť zranenie oka.

Pacienti musia byť poučení, že očné roztoky, ak sú nesprávne používané, sa môžu kontaminovať bežnými baktériami, o ktorých je známe, že spôsobujú infekcie očí. Vážne poškodenie očí a následná strata videnia môže vyplynúť z použitia kontaminovaných roztokov. Na zabránenie kontaminácii hrotu kvapkadla a roztoku je potrebné dbať na to, aby sa zabránilo dotyku hrotu kvapkadla fľašky s očnými viečkami, okolitými oblasťami alebo ďalšími povrchmi.

Ak je použitá nazolakrimálna oklúzia alebo privretie očných viečok v trvaní 2 minúty, systémová absorpcia je znížená. To môže spôsobiť zníženie systémových vedľajších účinkov a zvýšenie lokálnej aktivity (pozri časť 4.4).

Ak sa používa viac ako jeden topický očný liek, lieky sa musia podávať oddelene, s odstupom najmenej 5 minút (pozri časť 4.5).

Ak Kivizidiale nahrádza iné očné antiglaukomatikum, je potrebné skončiť podávanie predchádzajúceho lieku a nasledujúci deň začať s Kivizidiale.

Pacienti musia byť poučení, že je potrebné odstrániť mäkké kontaktné šošovky pred aplikáciou Kivizidiale a po podaní je potrebné počkať 15 minút pred ich opätovným vložením (pozri časť 4.4).

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na iné beta-blokátory.
- Reaktívne ochorenie dýchacích ciest, bronchiálna astma alebo anamnéza bronchiálnej astmy, závažná chronická obštrukčná choroba pľúc.
- Sínusová bradykardia, syndróm chorého uzla, vrátane sinoatriálnej blokády, druhý alebo tretí stupeň atrioventrikulárneho bloku nekontrolovaného kardiostimulátorom.
- Zjavná srdcová nedostatočnosť, kardiogénny šok.
- Závažná alergická rinitída a dystrofia rohovky.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Systémové účinky

Podobne ako iné topické oftalmologiká, travoprost a timolol sú absorbované systémovo. V dôsledku beta-adrenergnej zložky, timololu, sa môžu vyskytovať rovnaké typy kardiovaskulárnych, pulmonálnych a iných nežiaducich účinkov pozorovaných pri použití systémových beta-adrenergných

liečiv. Výskyt systémových nežiaducich účinkov po topickom očnom podaní je nižší než pri systémovom podaní. Pre informácie ako znížiť systémovú absorpciu pozri časť 4.2.

#### Ochorenia srdca

U pacientov s kardiovaskulárnymi chorobami (napr. ischemická choroba srdca, Prinzmetalova angína a srdcové zlyhanie) a hypotenziou by sa mala liečba beta-blokátormi kriticky zhodnotiť a má sa zväziť liečba inými účinnými látkami. U pacientov s kardiovaskulárnymi chorobami majú byť sledované prejavy zhoršenia týchto chorôb a nežiaduce účinky.

Vzhľadom na negatívny účinok na čas vedenia, je potrebné podávať beta-blokátory obozretne u pacientov s prvým stupňom srdcovej blokády.

#### Cievne ochorenia

Pacienti so závažnými periférnymi cirkulačnými poruchami alebo ochoreniami (t.j. závažné formy Raynaudovej choroby alebo Raynaudovho syndrómu) majú byť liečení opatrne.

#### Ochorenia dýchacej sústavy

Respiračné reakcie vrátane smrti v dôsledku bronchospazmu u pacientov s astmou boli hlásené po podaní niektorých očných beta-blokátorov.

Kivizidiale sa má používať opatrne u pacientov s miernou alebo stredne závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) a len vtedy, ak potenciálny prínos prevažuje potenciálne riziko.

#### Hypoglykémia/diabetes

Beta-blokátory majú byť podávané obozretne pacientom, u ktorých sa vyskytujú spontánne hypoglykémie alebo pacientom s labilným diabetom, pretože beta-blokátory môžu maskovať prejavy a príznaky akútnej hypoglykémie.

#### Svalová slabosť

Zosilnenie svalovej slabosti v súlade s určitými myastenickými príznakmi (napr. diplopia, ptóza a celková slabosť) bolo hlásené pri podávaní beta-blokátorov.

#### Ochorenia rohovky

Očné beta-blokátory môžu vyvolať suchosť očí. Pacienti s ochoreniami rohovky majú byť liečení opatrne.

#### Odlúpenie cievovky

Odlúpenie cievovky bolo hlásené pri podaní vodnej supresívnej terapie (napr. timolol, acetazolamid) po filtračných procedúrach.

#### Iné beta-blokátory

Účinok na vnútroočný tlak alebo známe účinky systémovej beta-blokády sa môžu zosilniť, ak je timolol podávaný pacientom, ktorí už dostávajú liek systémový betablokátor. Odozva týchto pacientov sa má dôsledne sledovať. Použitie dvoch topických beta-adrenergných blokátorov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

#### Chirurgická anestézia

Beta-blokujúce oftalmologiká môžu blokovať systémové beta-agonické účinky, napr. arenalínu. Anestéziológ má byť informovaný, ak pacient dostáva timolol.

#### Hypertyreóza

Beta-blokátory môžu maskovať prejavy hypertyreózy.

#### Kontakt s pokožkou

Prostaglandíny a prostaglandínové analógy sú biologicky účinné látky, ktoré môžu byť absorbované cez pokožku. Ženy, ktoré sú gravidné alebo sa snažia otehotniť, majú urobiť vhodné opatrenia, aby

zabránili priamemu vystaveniu sa obsahu fľaštičky. V prípade nevhodného kontaktu s významnou časťou obsahu fľaštičky, okamžite dôkladne opláchnite postihnuté miesto.

#### Anafylaktické reakcie

Pri používaní beta-blokátorov pacienti s anamnézou atopie alebo s anamnézou závažnej anafylaktickej reakcie na rozmanité alergény môžu byť reaktívnejší na opakovanú expozíciu takýmto alergénom a nemusia reagovať na zvyčajné dávky adrenalínu použité na liečbu anafylaktických reakcií.

#### Sprievodná terapia

Môžu sa vyskytnúť interakcie timololu s inými liekmi (pozri časť 4.5).

Použitie dvoch lokálnych prostaglandínov sa neodporúča.

#### Účinky na oko

Travoprost môže postupne meniť farbu očí zvýšením počtu melanozómov (pigmentové granule) v melanocytoch. Pred začatím liečby musia byť pacienti informovaní o možnosti trvalej zmeny farby očí. Unilaterálna liečba môže mať za následok trvalú heterochromiu. Dlhodobé účinky na melanocyty a ich následky nie sú v súčasnosti známe. Zmeny sfarbenia dúhovky nastávajú pomaly a nemusia byť badateľné mesiace alebo roky. Zmena farby očí sa pozorovala predovšetkým u pacientov so zmiešané sfarbenými dúhovkami, t. j. modro-hnedými, šedo-hnedými, žltó-hnedými a zeleno-hnedými; avšak pozorovala sa tiež u pacientov s hnedými očami. V typickom prípade sa hnedá pigmentácia okolo zrenice koncentricky rozprestiera smerom k obvodu postihnutých očí, avšak celá dúhovka alebo jej časti môžu viac zhnednúť. Po skončení terapie sa nepozorovalo ďalšie zvyšovanie hnedého pigmentu dúhovky.

V kontrolovaných klinických štúdiách sa uvádza periorbitálne stmavnutie a/alebo stmavnutie pokožky očných viečok v súvislosti s používaním travoprostu.

Pri analógoch prostaglandínu boli pozorované zmeny okolo a na očnom viečku vrátane prehlbovania rýh na očnom viečku.

Travoprost môže postupne meniť očné riasy v ošetrovanom oku (očiach); tieto zmeny sa pozorovali u približne polovice pacientov v klinických štúdiách a zahŕňali: zväčšenie dĺžky, hrúbky, pigmentácie alebo počtu očných rias. Mechanizmus zmeny rias a ich dlhodobé následky nie sú v súčasnosti známe.

V štúdiách na opiciach sa ukázalo, že travoprost spôsobuje mierne zväčšenie očnej štrbiny. Tento účinok sa však nepozoroval počas klinických štúdií a považuje sa za druho špecifický.

Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s travoprost/timololom 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml očnými kvapkami pri zápalových očných stavoch; ani pri neovaskulárnom glaukóme, pri glaukóme s uzavretým uhlom, pri glaukóme s úzkym uhlom alebo pri vrodennom glaukóme a sú len obmedzené skúsenosti pri tyroidnom očnom ochorení, pri glaukóme s otvoreným uhlom u pseudofakických pacientov a pri pigmentovom alebo pseudoexfoliatívnom glaukóme.

Počas liečby analógom prostaglandínu F<sub>2α</sub> bol hlásený prípad makulárneho edému. Odporúča sa opatrnosť pri používaní Kivizidiale u afakických pacientov, pseudofakických pacientov s natrhnutým zadným puzdrom šošovky alebo šošovkami prednej komory alebo u pacientov so známymi rizikovými faktormi pre cystoidný makulárny edém.

U pacientov so známou predispozíciou rizikových faktorov pre iritídu/uveitídu a u pacientov s aktívnym vnútroočným zápalom sa Kivizidiale musí používať s opatrnosťou.

Pacienti musia byť poučení, aby si pred použitím Kivizidiale vybrali kontaktné očné šošovky a naspät' si ich vložili 15 minút po aplikácii dávky (pozri časť 4.2).

#### Pomocné látky

Kivizidiale obsahuje hydroxystearoylmakrogol-glycerol 40, ktorý môže spôsobiť kožné reakcie.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne špecifické liekové interakčné štúdie s travoprostom alebo timololom.

Pri súbežnom používaní očných beta-blokátorov s perorálnymi blokátormi vápnikových kanálikov, beta-adrenergými činidlami, antiarytmikami (vrátane amiodarónu), kardioglykozidmi, parasimpatomimetikami alebo guanetidínom sa môžu prejaviť aditívne účinky, ktoré majú za následok hypotenziu a/alebo zjavnú bradykardiu.

Hypertenzívna reakcia pri náhlom vysadení klonidínu môže byť zosilnená pri súbežnom užívaní beta-blokátorov.

Počas kombinovanej liečby inhibítormi CYP2D6 (napr. chinidín, fluoxetín, paroxetín) s timololom bola hlásená zosilnená systémová beta-blokáda (napr. zníženie srdcového rytmu, depresia).

Príležitostne bola hlásená mydriáza spôsobená súbežným užívaním očných beta-blokátorov a adrenalínu (epinefrínu).

Beta-blokátory môžu zvyšovať hypoglykemický účinok antidiabetík.

Beta-blokátory môžu maskovať prejavy a príznaky hypoglykémie (pozri časť 4.4).

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Ženy v plodnom veku/antikoncepcia

Kivizidiale nesmú užívať ženy v plodnom veku, pokiaľ nie sú prijaté primerané antikoncepčné opatrenia (pozri časť 5.3).

##### Gravidita

Travoprost vykazuje škodlivé farmakologické účinky na graviditu a/alebo plod/novonarodené dieťa.

Nie sú k dispozícii žiadne alebo iba obmedzené množstvo údajov o používaní očných kvapiek travoprostu/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml alebo jeho jednotlivých zložiek u tehotných žien. Timolol sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je celkom nevyhnutné.

Epidemiologické štúdie neodhalili malformačné účinky, ale preukázali riziko retardácie vnútromaternicového rastu, ak sú beta-blokátory podávané perorálne. Okrem toho, prejavy a príznaky beta-blokády (napr. bradykardia, hypotenzia, respiračná úzkosť a hypoglykémia) boli pozorované u novorodencov, keď boli beta-blokátory podávané až do pôrodu. Ak je Kivizidiale podávaný až do pôrodu, novorodenec musí byť starostlivo monitorovaný počas prvých dní života.

Kivizidiale sa nemá používať počas gravidity, ak to nie je nevyhnutne potrebné. Pre informácie ako znížiť systémovú absorpciu, pozri časť 4.2.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa travoprost z očných kvapiek vylučuje do materského mlieka u človeka. Štúdie na zvieratách preukázali exkréciu travoprostu a metabolitov do materského mlieka.

Timolol je vylučovaný do materského mlieka, má potenciál spôsobiť závažné nežiaduce reakcie u dojčeného dieťaťa. Avšak nie je pravdepodobné, že by pri terapeutických dávkach timololu v očných kvapkách boli v materskom mlieku prítomné dostatočné množstvá na vyvolanie klinických symptómov beta-blokády u malých detí.

Pre informácie ako znížiť systémovú absorpciu, pozri časť 4.2.

Použitie očných kvapiek Kivizidiale sa dojčiacim ženám neodporúča.

##### Fertilita

Nie sú známe údaje o účinkoch očnej istilácie travoprostu/timololu 40 micrograms/ml + 5 mg/ml na

ľudskú plodnosť. Štúdie na zvieratách nedokázali účinok travoprostu na plodnosť ani pri dávkach 75-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná očná dávka u ľudí, zatiaľ čo pri tejto hladine dávky nebol zaznamenaný žiadny relevantný účinok timololu.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kivizidiale nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Tak ako pri akýchkoľvek iných očných kvapkách, môže sa objaviť dočasne rozmazané videnie alebo iné poruchy zraku. Ak sa po kvapnutí objaví rozmazané videnie, pacient musí pred riadením motorového vozidla alebo obsluhovaním strojov počkať, pokiaľ sa mu zrak vyjasní.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách zahŕňajúcich 2170 pacientov liečených očnými kvapkami travoprostu/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml najčastejšie uvádzanou nežiaducou reakciou v súvislosti s liečbou bola očná hyperémia (12,0 %).

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky uvedené v tabuľke nižšie boli pozorované pri klinických štúdiách alebo po uvedení lieku na trh. Tieto sú zoradené podľa tried orgánových systémov a sú klasifikované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) alebo neznáme (nedajú sa stanoviť z dostupných údajov). V rámci každého zoskupenia frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivenosť
Psychické poruchy	Zriedkavé	Nervozita
	Neznáme	Depresia, halucinácie*
Poruchy nervového systému	Menej časté	závrat, bolesť hlavy
	Neznáme	Cerebrovaskulárna príhoda, synkopa, parestézia
Poruchy oka	Veľmi časté	Očná hyperémia
	Časté	Bodkovitý zápal rohovky, bolesť očí, poruchy videnia, rozmazané videnie, suché oko, očný pruritus, nepríjemný pocit v oku, podráždenie oka
	Menej časté	Keratitída, iritída, konjunktivitída, zápal prednej očnej komory, blefaritída, fotofóbia, znížená zraková ostrosť, astenopia, opuch oka, zvýšené slzenie, sčervenanie očných viečok, rast rias, očná alergia, konjunktiválny edém, edém očného viečka
	Zriedkavé	Erózia rohovky, meibomitída, krvácanie do spojovky, chrastavenie okraja očného viečka, trichiáza, distichiáza
	Neznáme	makulárny edém, ptóza očného viečka, prehĺbenie ryhy očného viečka, hyperpigmentácia dúhovky, poruchy rohovky
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Bradykardia
	Zriedkavé	Arytmia, nepravidelná srdcová činnosť
	Neznáme	Zlyhanie srdca, tachykardia, bolesť na hrudníku, palpitácie

Poruchy ciev	Menej časté	Hypertenzia, hypotenzia
	Neznáme	Periférny edém
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	Dyspnoe, postnazálne kvapkanie
	Zriedkavé	Dysfónia, bronchospazmus, kašeľ, podráždenie hrdla, orofaryngálna bolesť, nosný diskomfort
	Neznáme	Astma
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neznáme	Dysgeúzia
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé	Zvýšená alanín-aminotransferáza, zvýšená aspartát-aminotransferáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	kontaktná dermatitída, hypertrichóza, hyperpigmentácia kože (periokulárna)
	Zriedkavé	Urtikária, zmena sfarbenia kože, alopecia,
	Neznáme	Vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Zriedkavé	Bolesť v končatinách
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé	Chromatúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Zriedkavé	Smäd, únava

\*nežiaduce reakcie pozorované pri timolole

Ďalšie nežiaduce reakcie sa vyskytli pri jednej z účinných látok a môžu sa vyskytnúť tiež pri Kivizidiale:

#### Travoprost

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
Poruchy imunitného systému	Sezónna alergia
Psychiatrické poruchy	Úzkosť, nespavosť
Poruchy oka	Uveitída, konjunktiválne folikuly, očný výtok, periorbitálny edém, svrbenie očných viečok, ektropium, katarakta, iridocyklitída, očný herpes simplex, zápal očí, fotopsia, ekzém očného viečka, halo videnie, hypestézia oka, pigmentácia prednej očnej komory, mydriáza, hyperpigmentácia mihalníc, zhrubnutie mihalníc, poruchy zorného poľa
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo, tinnitus
Poruchy ciev	Zníženie diastolického krvného tlaku, zvýšenie systolického krvného tlaku
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Zhoršenie astmy, alergická rinitída, epistaxa, respiračná porucha, upchatie nosa, suchosť nosa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Reaktivovanie peptického vredu, gastrointestinálna porucha, hnačka, zápcha, sucho v ústach, bolesť brucha, nevoľnosť, zvracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Odlupovanie pokožky, abnormálna štruktúra vlasov, alergická dermatitída, zmeny farby vlasov, madaróza, svrbenie, abnormálny rast vlasov, erytém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Muskuloskeletálna bolesť, artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest	Dyzúria, inkontinencia moču
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie prostatického špecifického antigénu (PSA)

**Timolol**

Tak ako iné topicky podávané oftalmologiká, aj timolol je absorbovaný do systémovej cirkulácie. To môže spôsobiť nežiaduce účinky podobné tým, aké sú pozorované pri systémových beta-blokátoroch. Ďalšie nežiaduce reakcie uvedené v zozname zahŕňajú reakcie pozorované u očných beta-blokátorov. Výskyt systémových nežiaducich reakcií po topickom očnom podaní je nižší než pri systémovom podávaní.

Pre informácie ako znížiť systémovú absorpciu pozri časť 4.2.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>
Poruchy imunitného systému	Systémové alergické reakcie vrátane angioedému, urtikária, lokalizovaná a generalizovaná vyrážka, pruritus, anafylaxia
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia
Psychické poruchy	Nespavosť, nočné mory, strata pamäti
Poruchy nervového systému	Cerebrálna ischémia, zhoršenie príznakov a symptómov myasténie gravis
Poruchy oka	Príznaky a symptómy očnej iritácie (napr. pálenie, bodanie, svrbenie, slzenie, začervenanie), odlúpenie ciefovky po filtračnej chirurgii (pozri časť 4.4), znížená citlivosť rohovky, diplopia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Opuch, kongestívne zlyhanie srdca, atrioventrikulárny blok, zástava srdca
Poruchy ciev	Raynaudov fenomén, studené ruky a nohy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea, dyspepsia, diarea, suché ústa, bolesti brucha, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Psoriaziformná vyrážka alebo exacerbácia psoriázy
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Sexuálna dysfunkcia, znížené libido
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia

**Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie**

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).



## 4.9 Predávkovanie

Je nepravdepodobné, aby došlo k lokálnemu predávkovaniu liekom Kivizidiale, alebo aby takéto predávkovanie spôsobilo škodlivé účinky.

V prípade náhodného požitia, prejavmi systémového predávkovania beta blokády je bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus a srdcové zlyhanie.

Ak nastane predávkovanie liekom Kivizidiale, liečba má byť symptomatická a podporná. Timolol sa nedialyzuje ľahko.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologiká; Antiglaukomatiká a miotiká, ATC kód: S01ED51.

#### Mechanizmus účinku

Kivizidiale obsahuje dve účinné látky: travoprost a timolólium-hydrogen-maleát. Tieto dve zložky znižujú vnútroočný tlak vplyvom komplementárneho mechanizmu účinku a kombinovaný účinok má za následok ďalšie zníženie vnútroočného tlaku, v porovnaní s jednou alebo druhou zlúčeninou.

Travoprost, analóg prostaglandínu F<sub>2α</sub>, je komplexný agonista, ktorý je vysoko selektívny a má vysokú afinitu pre prostaglandínový FP receptor a znižuje vnútroočný tlak zvýšením odtoku komorového moku pomocou trabekulárnej trávčiny a uveosklerálnej cestou. Zníženie vnútroočného tlaku u človeka začína v rozpätí približne 2 hodín po podaní a maximálny účinok sa dosiahne po 12 hodinách. Signifikantné zníženie vnútroočného tlaku sa môže udržiavať počas obdobia prevyšujúceho 24 hodín s jednou dávkou.

Timolol je neselektívny adrenergný blokátor, ktorý nemá vlastnú sympatomimetickú, priamu myokardiálnu tlmiacu alebo membránu-stabilizujúcu aktivitu. Štúdie tonografie a fluórofotometrie u človeka poukazujú na to, že jeho predominantný účinok súvisí so znížením tvorby komorového moku a s miernym zvýšením možnosti odtoku.

#### Sekundárna farmakológia

Travoprost významne zvyšoval prietok krvi hlavou optického nervu u králikov po 7 dňoch topického očné podávania (1,4 mikrogramov, raz denne).

#### Farmakodynamické účinky

##### *Klinické účinky*

V dvanásťmesačnej kontrolovanej klinickej štúdií pacienti s glaukómom s otvoreným uhlom alebo očnou hypertenziou a priemernou základnou hodnotou vnútroočného tlaku 25 až 27 mm Hg, predstavoval medián účinku zníženia vnútroočného tlaku travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml podávaného raz denne ráno 8 až 10 mmHg.

Travoprost 40 mikrogramov/ml + timolol 5 mg/ml v porovnaní s latanoprostom 50 mikrogramov/ml + timololom 5 mg/ml nevykazoval horšie výsledky pri priemernom znížení vnútroočného tlaku, ako sa demonštrovalo vo všetkých časových úsekoch pri všetkých vyšetreniach.

V trojmesačnej kontrolovanej klinickej štúdií u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo s očnou hypertenziou a základnou hodnotou priemerného vnútroočného tlaku 27 až 30 mm Hg, priemerné zníženie vnútroočného tlaku spôsobené travoprost/timololom 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml podávaným raz denne ráno predstavovalo 9 až 12 mm Hg a bolo až o 2 mm Hg vyššie ako pre travoprost 40 mikrogramov/ml podávaný raz denne večer a o 2 až to 3 mm Hg vyššie ako pre timolol 5 mg/ml podávaný dva razy denne. Štatisticky lepšie zníženie ranného vnútroočného tlaku (8 hodín ráno – 24 hodín po poslednej dávke travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml ) sa pozorovalo v

porovnaní s travoprostom pri všetkých vyšetreniach v priebehu celej tejto štúdie.

V dvoch trojmesačných kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo očnou hypertenziou a základnou hodnotou priemerného vnútroočného tlaku 23 až 26 mm Hg, priemerné zníženie vnútroočného tlaku spôsobené travoprost/timololom 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml podávaným raz denne ráno predstavovalo 7 až 9 mm Hg. Priemerné zníženie vnútroočného tlaku nebolo horšie, hoci číselne nižšie v porovnaní s tými, aké sa dosiahli pri sprievodnej terapii s travoprostom 40 mikrogramov/ml, podávaným raz denne večer a timololom 5 mg/ml, podávaným raz denne ráno.

V 6-týždňovej kontrolovanej klinickej štúdií pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo očnou hypertenziou a základnou hodnotou priemerného očného tlaku 24 až 26 mm Hg predstavovalo priemerné zníženie vnútroočného tlaku spôsobené travoprost/timololom 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml očnými kvapkami (s konzervačnou látkou polykvaternium-1) podávaným raz denne ráno 8 mm Hg, čo je zhodné s podávaním travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml očných kvapiek (s konzervačnou látkou benzalkónium-chlorid).

Kritériá začlenenia boli spoločné pre všetky štúdie, s výnimkou vnútroočného tlaku (VOT) vstupného kritéria a odozvy na predchádzajúcu VOT terapiu. Klinické štúdie travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml očných kvapiek zahŕňal pacientov, ktorí nepodstúpili liečbu, aj pacientov s liečbou. Nedostatočná vnímavosť na monoterapiu nebola kritériom začlenenia.

Existujúce údaje poukazujú na to, že večerné podávanie dávok môže mať určité výhody pokiaľ ide o znižovanie vnútroočného tlaku. Pri odporúčaní podávania ranných alebo večerných dávok je potrebné prihliadnuť na to, čo je pre pacienta výhodnejšie a pri akom podávaní je väčšia pravdepodobnosť dodržiavania liečebného režimu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Travoprost a timolol sú absorbované cez rohovku. Travoprost je prekurzorom, ktorý podlieha rýchlej hydrolýze esteru v rohovke na aktívnu voľnú kyselinu. Pri podávaní travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml očných kvapiek PQ raz denne zdravým jedincom (N = 22) počas 5 dní sa voľná kyselina travoprostu nedala kvantitatívne určiť vo vzorkách plazmy u väčšiny jedincov (94,4 %) a vo všeobecnosti nebolo možné ju detegovať jednu hodinu po podaní dávky. Ak boli koncentrácie merateľné ( $\square$  0,01 ng/ml, limit kvantitatívneho stanovenia vzorky), pohybovali sa v rozsahu od 0,01 do 0,03 ng/ml. Stredný ustálený stav pre timolol  $C_{max}$  predstavoval 1,34 ng/ml a  $T_{max}$  predstavoval približne 0,69 hodiny po podaní travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml očných kvapiek raz denne.

### Distribúcia

Voľná kyselina travoprostu sa dá určiť v komorovom moku v prvých niekoľkých hodinách u zvierat a v plazme človeka len počas prvej hodiny po očnom podaní travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml očných kvapiek. Timolol sa dá určiť v komorovom moku človeka po očnom podaní timololu a v plazme až do 12 hodín po podaní travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml očných kvapiek.

### Biotransformácia

Metabolizmus je hlavnou cestou eliminácie pre travoprost aj pre aktívnu voľnú kyselinu. Systémové metabolické cesty sú paralelné s metabolizmom endogénneho prostaglandínu  $F_{2\square}$ , ktoré sú charakterizované redukciou dvojitej väzby 13-14, oxidáciou 15-hydroxylovej skupiny a  $\square$ -oxidačným štiepením horného bočného reťazca.

Timolol sa metabolizuje dvomi cestami. Jedna cesta poskytuje etanolamínový bočný reťazec na tiadiazolovom kruhu a ďalšia poskytujúca etanolový bočný reťazec na morfolínovom dusíku a druhý podobný bočný reťazec s karbonylovou skupinou susediacou s dusíkom. Hodnota  $t_{1/2}$  v plazme pre timolol sa dosiahne 4 hodiny po očnom podaní travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml

očných kvapiek.

### Eliminácia

Voľná kyselina travoprostu a jej metabolity sa v prevažnej miere vylučujú obličkami. Menej ako 2 % očnej dávky travoprostu sa zachytilo v moči vo forme voľnej kyseliny. Timolol a jeho metabolity sa primárne vylučujú obličkami. Približne 20 % dávky timololu sa vylúči v moči nezmenený a zvyšok sa vylúči v moči vo forme metabolitov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Preukázalo sa, že podávanie travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml očných kvapiek u opíc dva razy denne vyvoláva zväčšenie palpebrálnej štrbiny a zvyšuje pigmentáciu dúhovky podobne, ako sa to pozorovalo pri očnom podávaní prostanoidov.

Na kultivovaných bunkách ľudskej rohovky a následne po lokálnom očnom podaní u králikov vyvolali očné kvapky travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml s konzervačnou látkou polykvaternium-1 minimálnu toxicitu očného povrchu v porovnaní s očnými roztokovými kvapkami s konzervačnou látkou benzalkónium-chlorid.

### Travoprost

Topické očné podávanie travoprostu opiciam v koncentráciách až do 0,012 % do pravého oka, dva razy denne počas jedného roka, nemalo za následok systémovú toxicitu.

Štúdie reprodukčnej toxicity s travoprostom sa uskutočnili na potkanoch, myšiach a králikoch podávaním systémovou cestou. Zistenia súvisia s aktivitou agonistu FP receptora v maternici so skorou embryoletalitou, post-implantačnou stratou, fetotoxicitou. U gravidných potkanov systémové podávanie travoprostu v dávkach vyšších ako 200-násobok klinickej dávky v priebehu obdobia organogenézy malo za následok zvýšený výskyt malformácií. Nízke hladiny rádioaktivity sa merali v amniotickej tekutine a v tkanivách plodov gravidných potkanov, ktorým sa podával <sup>3</sup>H- travoprost. Štúdie reprodukcie a vývoja ukázali možný účinok na stratu plodu s vysokou mierou pozorovanou u potkanov a myši (180 pg/ml v plazme potkanov a 30 pg/ml v plazme myši) pri expozíciách 1,2 až 6-násobku klinickej expozície (až do 25 pg/ml).

### Timolol

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu timololu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie reprodukčnej toxicity s timololom ukázali spomalenú osifikáciu plodu u potkanov bez nežiaducich účinkov na postnatálny vývoj (7 000-násobok klinickej dávky) a zvýšené resorpcie plodov u králikov (14 000-násobok klinickej dávky)

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

hydroxystearoylmakrogol-glycerol 40  
chlorid sodný  
propylénglykol (E1520)  
kyselina boritá  
manitol (E421)  
hydroxid sodný (na úpravu hodnoty pH)  
čistená voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

Kvizidiale očné roztokové kvapky sa nemá používať dlhšie ako 28 dní po prvom otvorení.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

V papierovej škatuľke, 5 ml biela viacdávková fľaška (PP) s pumpou (PP, HDPE, LDPE) a tlakovým valcom a uzáverom (HDPE) obsahuje 2,5 ml očných roztokových kvapiek.

Dostupné veľkosti balenia: škatuľka obsahujúca 1 alebo 3 fľašky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

64/0050/18-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 9. februára 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2022