

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kivizidiale 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 40 mikrogramů travoprostu a 5 mg timololu (ve formě timolol-maleinátu).

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 2 mg glyceromakrogol-40-hydroxystearátu (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok (oční kapky).

Čirý, bezbarvý, vodný roztok prakticky bez viditelných částic.

pH: 5,5–7,5

Osmolarita: 290 mosmol/kg \pm 10 % (261–319 mosmol/kg).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Kivizidiale je indikován ke snížení nitroočního tlaku (NOT) u dospělých pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí, kteří nedostatečně reagují na lokální léčbu betablokatory nebo analogy prostaglandinů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Použití u dospělých, včetně starších pacientů

Dávku tvoří jedna kapka přípravku Kivizidiale do spojivkového vaku postiženého oka (postižených očí) jednou denně ráno nebo večer. Dávku je třeba aplikovat každý den ve stejnou dobu.

Při vynechání dávky má léčba pokračovat další plánovanou dávkou. Dávka nemá přesáhnout jednu kapku do postiženého oka (očí) denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater a ledvin

S očními kapkami obsahujícími v jednom mililitru 40 mikrogramů travoprostu + 5 mg timololu nebo očními kapkami obsahujícími v jednom mililitru 5 mg timololu nebyly provedeny žádné studie u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin.

Travoprost byl studován u pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce jater a u pacientů s lehkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu až do pouhých 14 ml/min). U těchto pacientů nebylo nutné upravovat dávku.

U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin je nepravděpodobné, že bude nutné upravovat dávku přípravku Kivizidiale (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kombinace travoprost/timolol 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Oční podání.

Přípravek Kivizidiale je sterilní roztok bez obsahu konzervačních látek. Pacienti mají být poučeni, aby si před použitím přípravku umyli ruce a aby zabránili kontaktu hrotu kapátka s okem nebo okolními strukturami, protože by to mohlo způsobit poranění oka. Pacienti mají být rovněž poučeni, že při nesprávném zacházení mohou být oční roztoky kontaminovány bakteriemi, které způsobují infekce oka. Následkem použití kontaminovaných roztoků může dojít k závažnému poškození oka s následnou ztrátou zraku.

Aby se zabránilo kontaminaci hrotu kapátka a roztoku, je třeba dbát na to, aby se hrot kapátka lahvičky nedotkl očního víčka, okolních tkání nebo jiných povrchů.

Při použití nazolakrimální okluze nebo při zavření víček na dobu 2 minut se snižuje systémová absorpce. To může vést ke snížení systémových nežádoucích účinků a ke zvýšení lokální účinnosti (viz bod 4.4).

Používá-li se více než jeden lokální oční přípravek, je třeba léčivé přípravky aplikovat s časovým odstupem nejméně 5 minut (viz bod 4.5).

Nahrazuje-li se jiný oční přípravek k léčbě glaukomu přípravkem Kivizidiale, má se léčba jiným přípravkem ukončit a léčba přípravkem Kivizidiale se má zahájit následující den.

Pacienti musejí být poučeni, aby před podáním přípravku Kivizidiale vyjmuli kontaktní čočky a po aplikaci dávky počkali 15 minut než si kontaktní čočky opět nasadí (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na jiné betablokátory
- Reaktivní onemocnění dýchacích cest včetně bronchiálního astmatu v současnosti či v anamnéze a těžká chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN).
- Sinusová bradykardie, sick sinus syndrom včetně sinoatriální blokády, atrioventrikulární blokáda druhého nebo třetího stupně nekontrolovaná kardiostimulátorem.
- Zjevné srdeční selhání, kardiogenní šok.
- Těžká alergická rinitida, dystrofie rohovky.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Systémové účinky

Stejně jako jiné lokálně podávané oční přípravky se i travoprost a timolol absorbují systémově. Vzhledem k beta-adrenergní složce, timololu, se mohou objevit stejné typy kardiovaskulárních, plicních a dalších nežádoucích účinků pozorovaných u systémových betablokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků po topickém očním podání je nižší než u systémového podání. Pro informaci jak snížit systémovou absorpci viz bod 4.2.

Srdeční poruchy

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (např. s ischemickou chorobou srdeční, Prinzmetalovou anginou a srdečním selháním) a hypotenzí má být léčba betablokátory kriticky posouzena a zvažena léčba jinými léčivými látkami. U pacientů s kardiovaskulárními onemocněními mají být sledovány známky zhoršení těchto onemocnění a výskyt nežádoucích účinků.

Vzhledem ke svému negativně dromotropnímu účinku mají být betablokátory podávány pacientům s atrioventrikulární blokádou prvního stupně pouze se zvýšenou opatrností.

Cévní poruchy

Pacienti s těžkou poruchou periferního oběhu (např. těžká forma Raynaudovy nemoci nebo Raynaudova syndromu) mají být léčeni se zvýšenou opatrností.

Respirační poruchy

Po podání některých očních betablokátorů byly hlášeny respirační reakce včetně úmrtí v důsledku bronchospasmu u pacientů s bronchiálním astmatem.

Přípravek Kivizidiale se má používat s opatrností u pacientů s mírnou/středně těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) a pouze v případech, kdy potenciální přínos léčby převyšuje nad potenciálním rizikem.

Hypoglykemie/diabetes mellitus

Betablokátory se mají podávat s opatrností u pacientů s výskytem spontánní hypoglykemie nebo u pacientů s labilním diabetem, protože betablokátory mohou maskovat známky a příznaky akutní hypoglykemie.

Svalová slabost

Bylo hlášeno, že léčivé přípravky obsahující betablokátory mohou potencovat projevy svalové slabosti odpovídající některým myastenickým příznakům (např. diplopii, ptózu a celkovou slabost).

Onemocnění rohovky

Oční betablokátory mohou způsobit suchost očí. Pacienti s onemocněním rohovky mají být léčeni se zvýšenou opatrností.

Odchlípení choroidey

Při podávání léků potlačujících tvorbu komorové tekutiny (např. timololu, acetazolamidu) po filtračních výkonech bylo hlášeno odchlípení choroidey.

Další betablokátory

Účinek na nitrooční tlak či známé účinky systémové betablokády mohou být potencovány, pokud je timolol podáván pacientům již léčeným systémovým betablokátorem. Odpověď těchto pacientů má být pečlivě sledována. Použití dvou topických betablokátorů se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Chirurgická anestezie

Oční přípravky blokující betareceptory mohou blokovat systémový účinek beta-agonistů, např. epinefrinu. Je-li pacient léčen timololem, musí o tom být informován anesteziolog.

Hyperthyreóza

Betablokátory mohou maskovat známky hyperthyreózy.

Kontakt s kůží

Prostaglandiny a analoga prostaglandinů jsou biologicky aktivní látky, které mohou být absorbovány kůží. Těhotné ženy nebo ženy, které se pokoušejí otěhotnět, mají být náležitě opatrné, aby se vyhnuly přímému působení obsahu lahvičky na kůži. Pokud ve výjimečném případě dojde ke kontaktu s větším množstvím obsahu lahvičky, okamžitě zasažené místo důkladně omyjte.

Anafylaktické reakce

Při léčbě betablokatory mohou být pacienti s atopií nebo s těžkou anafylaktickou reakcí v anamnéze vyvolanou různými alergeny reaktivnější na opakovanou expozici takovým alergenům a nemusejí reagovat na obvyklé dávky epinefrinu používané k léčbě anafylaktických reakcí.

Souběžná léčba

Může docházet k interakcím timololu s jinými léčivými přípravky (viz bod 4.5).

Používání dvou lokálně podávaných prostaglandinů se nedoporučuje.

Účinky na oči

Travoprost může postupně měnit barvu oka zvyšováním počtu melanozomů (pigmentových granulí) v melanocytech. Před zahájením léčby musí být pacient informován o možnosti trvalé změny barvy oka. Jednostranná léčba může mít za následek trvalou heterochromii. Dlouhodobé účinky na melanocyty a jejich veškeré účinky nejsou momentálně známy. Ke změně barvy duhovky dochází pomalu a po celé měsíce nebo roky nemusí být patrná. Změna barvy oka byla pozorována převážně u pacientů s vícebarevnou duhovkou, tj. u modro-hnědých, šedo-hnědých, žluto-hnědých a zeleno-hnědých očí; objevila se však i u pacientů s hnědými očima. V typickém případě se hnědá pigmentace kolem zornice rozšiřuje u postiženého oka koncentricky směrem k periferii, celá duhovka nebo její části však mohou získat nahnědřejší nádech. Po ukončení léčby nebyl pozorován již žádný vzestup hnědého pigmentu duhovky.

V kontrolovaných klinických studiích bylo v souvislosti s používáním travoprostu hlášeno periorbitální ztmavnutí a/nebo ztmavnutí kůže víček.

U analog prostaglandinu byly pozorovány periorbitální změny a změny víčka včetně prohlubování záhybu očního víčka.

Travoprost může postupně měnit oční řasy léčeného oka (očí). Tyto změny byly pozorovány u zhruba poloviny pacientů účastnících se klinických studií a zahrnují: prodloužení, zesílení, zvýšení pigmentace a/nebo počtu řas. Mechanismus změn očních řas a jejich dlouhodobé důsledky nejsou v současné době známy.

Ve studiích na opicích bylo prokázáno, že travoprost vyvolává mírné zvětšení oční štěrbin. Tento účinek však nebyl v klinických studiích pozorován a považuje se za druhově specifický.

S použitím kombinace travoprost/timolol 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek při zánětlivých očních stavech nejsou žádné zkušenosti, stejně jako s použitím u neovaskulárního glaukomu, glaukomu s uzavřeným či úzkým úhlem nebo u kongenitálního glaukomu. Pouze omezené jsou zkušenosti při onemocnění oka vyvolaném onemocněním štítné žlázy, u glaukomu s otevřeným úhlem u pacientů s pseudofakii a u pigmentového nebo pseudoexfoliativního glaukomu.

Během léčby analogy prostaglandinu $F_{2\alpha}$ byl hlášen makulární edém. Při používání přípravku Kivizidiale u pacientů s afakii a pseudofakii s trhlinou v zadním pouzdru čočky nebo čočkách přední komory nebo u pacientů se známými rizikovými faktory pro cystoidní makulární edém je třeba postupovat s opatrností.

U pacientů se známou predispozicí k rizikovým faktorům pro iritidu/uveitidu a u pacientů s aktivním nitroočním zánětem se může přípravek Kivizidiale používat pouze se zvýšenou opatrností.

Pacienty je nutné poučit, aby si před aplikací přípravku Kivizidiale vyjmuli kontaktní čočky a po instilaci dávky počkali 15 minut, než si je znovu nasadí (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Přípravek Kivizidiale obsahuje glyceromakrogol-40-hydroxystearát, který může způsobit kožní reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné specifické studie lékových interakcí nebyly u travoprostu ani timololu provedeny.

Je-li oční roztok obsahující betablokátor podáván souběžně s perorálně podávanými blokátory kalciových kanálů, betablokátor, antiarytmiky (včetně amiodaronu), digitalisovými glykosidy, parasimpatomimetiky nebo guanethidinem, existuje možnost vzniku aditivních účinků vedoucích k hypotenzii a/nebo výrazné bradykardii.

Při používání betablokátorů může dojít k zesílení hypertenzní reakce na náhlé přerušení léčby klonidinem.

Při kombinované léčbě inhibitory CYP2D6 (např. chinidin, fluoxetin, paroxetin) a timololem byla hlášena zesílená systémová betablokáda (např. snížení srdeční frekvence, deprese).

Příležitostně byla hlášena mydriáza v důsledku souběžného podávání očních betablokátorů a epinefrinu.

Betablokátor mohou zvyšovat hypoglykemický účinek antidiabetik.
Betablokátor mohou maskovat známky a příznaky hypoglykemie (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Přípravek Kivizidiale nesmějí používat ženy ve fertilním věku/s možností otěhotnět, pokud nejsou přijata odpovídající antikoncepční opatření (viz bod 5.3).

Těhotenství

Travoprost má škodlivé farmakologické účinky na těhotenství a/nebo na plod/novorozence.

Údaje o podávání kombinace travoprost/timolol 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek nebo jednotlivých složek těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Timolol se nemá během těhotenství podávat, pokud to není jednoznačně nezbytné.

V epidemiologických studiích nebyly zjištěny malformační účinky, ale při perorálním podávání betablokátorů bylo prokázáno riziko retardace intrauterinního růstu. Dále byly u novorozenců v případě, že byly betablokátor podávány až do porodu, pozorovány známky a příznaky betablokády (např. bradykardie, hypotenze, respirační tíseň a hypoglykemie). Pokud je přípravek Kivizidiale podáván až do porodu, musí být novorozenec během prvních dnů života pečlivě sledován.

Přípravek Kivizidiale se nemá v těhotenství používat, není-li to jednoznačně nezbytné. Pro informaci jak snížit systémovou absorpci viz bod 4.2.

Kojení

Není známo, zda se travoprost z očních kapek vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování travoprostu a jeho metabolitů do mateřského mléka. Timolol se vylučuje do mateřského mléka a může vyvolat závažné nežádoucí účinky u kojeného dítěte. Není však pravděpodobné, že by při terapeutických dávkách timololu v očních kapkách bylo v mateřském mléce přítomno dostatečné množství, aby vyvolalo klinické příznaky betablokády u kojeného dítěte. Pro informaci jak snížit systémovou absorpci viz bod 4.2.

Podávání přípravku Kivizidiale kojícím ženám se nedoporučuje.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu kombinace travoprost/timolol 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek na lidskou fertilitu. Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv travoprostu

na fertilitu při dávkách travoprostu až 75krát vyšších, než je maximální doporučená dávka aplikovaná do oka u člověka, přičemž nebyl pozorován žádný významný účinek timololu při této dávce.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Kivizidiale nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Stejně jako u jiných očních kapek se může vyskytnout dočasně rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku. Pokud se po aplikaci přípravku objeví rozmazané vidění, musí pacient vyčkat, dokud se vidění neprojasní, a teprve potom může řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích, jichž se zúčastnilo celkem 2 170 pacientů léčených očními kapkami s kombinací travoprost/timolol 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml, byla nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem spojeným s léčbou oční hyperemie (12,0 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže byly pozorovány v klinických studiích nebo ze zkušeností po uvedení přípravku na trh. Jsou uspořádány podle tříd orgánových systémů a rozděleny podle následující klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita
Psychiatrické poruchy	Vzácné	Nervozita
	Není známo	Deprese, halucinace*
Poruchy nervového systému	Méně časté	Závrať, bolest hlavy
	Není známo	Cévní mozková příhoda, synkopa, parestezie
Poruchy oka	Velmi časté	Oční hyperemie
	Časté	Keratitis punctata, bolest oka, porucha zraku, rozmazané vidění, suché oko, svědění oka, oční diskomfort, podráždění oka
	Méně časté	Keratitida, iritida, konjunktivitida, zánět v přední komoře oční, blefaritida, fotofobie, snížená zraková ostrost, astenopie, otok oka, zvýšená tvorba slz, erytém očního víčka, růst očních řas, oční alergie, edém spojivky, edém očního víčka
	Vzácné	Eroze rohovky, meibomianitida, krvácení spojivky, krusty na okraji víčka, trichiáza, distichiáza
	Není známo	Makulární edém, ptóza očního víčka, prohloubený záhyb očního víčka, hyperpigmentace duhovky, onemocnění rohovky
Srdeční poruchy	Méně časté	Bradykardie
	Vzácné	Arytmie, nepravidelná srdeční frekvence
	Není známo	Srdeční selhání, tachykardie, bolest na hrudi, palpitace
Cévní poruchy	Méně časté	Hypertenze, hypotenze
	Není známo	Periferní edém
	Méně časté	Dyspnoe, postnazální zatékání hlenu

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Dysfonie, bronchospasmus, kašel, podráždění hrdla, orofaryngeální bolest, nazální diskomfort
	Není známo	Asthma bronchiale
Gastrointestinální poruchy	Není známo	Dysgeuzie
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Kontaktní dermatitida, hypertrichóza, kožní hyperpigmentace (periokulární)
	Vzácné	Kopřivka, kožní diskolorace, alopecie
	Není známo	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Vzácné	Bolest v končetině
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	Chromaturie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Vzácné	Žízeň, únava

* nežádoucí účinky pozorované u timololu

Další nežádoucí účinky byly pozorovány u jedné z léčivých látek přípravku a mohou se vyskytnout také u přípravku Kivizidiale

Travoprost

Třída orgánových systémů	Preferovaný termín dle MedDRA
Poruchy imunitního systému	Sezonní alergie
Psychiatrické poruchy	Úzkost, insomnie
Poruchy oka	Uveitida, spojivkové vřacky, sekrece z oka, periorbitální edém, svědění očního víčka, ektropium, katarakta, iridocyklitida, herpes simplex oka, zánět oka, fotopsie, ekzém očních víček, halo vidění, hypestezie oka, pigmentace přední komory oční, mydriáza, hyperpigmentace očních řas, ztlustění očních řas, defekt zorného pole
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo, tinitus
Cévní poruchy	Snížený diastolický krevní tlak, zvýšený systolický krevní tlak
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Zhoršení bronchiálního astmatu, alergická rinitida, epistaxe, respirační poruchy, nazální kongesce, sucho v nose
Gastrointestinální poruchy	Exacerbace peptického vředu, gastrointestinální poruchy, průjem, zácpa, sucho v ústech, bolest břicha, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Kožní exfoliace, abnormální struktura vlasů, alergická dermatitida, změna barvy vlasů (ochlupení), madaróza, pruritus, abnormální růst vlasů (ochlupení), erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Muskuloskeletální bolest, artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	Dysurie, močová inkontinence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie
Vyšetření	Zvýšení hladiny prostatického specifického antigenu

Timolol

Stejně jako ostatní topicky aplikované oční léčivé přípravky se i timolol vstřebává do systémového oběhu. To může způsobit nežádoucí účinky podobné těm, které jsou pozorovány u systémových betablokátorů. Uváděné nežádoucí účinky zahrnují reakce pozorované u skupiny očních betablokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků po topickém očním podání je nižší než u systémového podání. Pro informaci jak snížit systémovou absorpci viz bod 4.2.

Třída orgánových systémů	Preferovaný termín dle MedDRA
Poruchy imunitního systému	Systémové alergické reakce včetně angioedému, kopřivky, lokalizované a generalizované vyrážky, pruritu, anafylaxe
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	Insomnie, noční můry, ztráta paměti
Poruchy nervového systému	Mozková ischemie, zhoršení známek a příznaků onemocnění myasthenia gravis
Poruchy oka	Známky a příznaky podráždění očí (např. pálení, bodání, svědění, slzení, zarudnutí), odchlípení choroidey po filtračním výkonu (viz bod 4.4), snížená citlivost rohovky, diplopie
Srdeční poruchy	Edém, městnavé srdeční selhání, atrioventrikulární blokáda, srdeční zástava
Cévní poruchy	Raynaudův fenomén, studené ruce a nohy
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, dyspepsie, průjem, sucho v ústech, bolest břicha, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Psoriaziformní vyrážka nebo exacerbace psoriázy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Sexuální dysfunkce, snížené libido
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Není pravděpodobné lokální předávkování přípravkem Kivizidiale nebo že by bylo spojené s toxicitou.

V případě náhodného požití mohou příznaky předávkování systémovými betablokátory zahrnovat bradykardii, hypotenzi, bronchospasmus a srdeční selhání.

Dojde-li k předávkování přípravkem Kivizidiale, má být léčba symptomatická a podpurná. Timolol se nedá snadno dialyzovat.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika; antiglaukomatika a miotika, ATC kód: S01ED51.

Mechanismus účinku

Přípravek Kivizidiale obsahuje dvě léčivé látky travoprost a timolol-maleinát. Tyto dvě složky snižují nitrooční tlak (NOT) vzájemně se doplňujícím mechanismem účinku a kombinovaný výsledek vede k většímu snížení NOT ve srovnání se samotnými látkami.

Travoprost, analog prostaglandinu $F_{2\alpha}$, je úplným agonistou, jenž je vysoce selektivní a má vysokou afinitu k receptoru prostaglandinu FP, a snižuje NOT zvýšením odtoku komorové tekutiny přes trabekulární síť a uveosklerální cesty. Snížení NOT u člověka nastupuje přibližně 2 hodiny po podání a maximálního účinku je dosaženo po 12 hodinách. Významné snížení NOT lze udržet po dobu přesahující u jedné dávky 24 hodin.

Timolol je neselektivní betablokátor, jenž nevykazuje žádnou vnitřní sympatomimetickou aktivitu, nemá přímý depresivní účinek na myokard ani účinek stabilizující membránu. Studie tonografie a fluorometrie u člověka naznačují, že jeho převládající účinek je spojen se snížením tvorby komorové tekutiny a mírným zvýšením schopnosti odtoku.

Sekundární farmakologie

Travoprost významně zvýšil krevní zásobení optického nervu u králíků po sedmidenní lokální aplikaci do oka (1,4 mikrogramu jednou denně).

Farmakodynamické účinky

Klinické účinky

Ve dvanáctiměsíční kontrolované klinické studii u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí a s průměrným NOT na počátku studie 25 – 27 mmHg byl průměrný účinek na snížení NOT kombinace travoprost/timolol 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek podávané jednou denně ráno 8 – 10 mmHg. Ve všech časových bodech při všech návštěvách bylo prokázáno, že kombinace travoprost/timolol 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek nevykazovala při průměrném snížení NOT horší výsledky než kombinace latanoprost 50 mikrogramů/ml + timolol 5 mg/ml.

Ve tříměsíční kontrolované klinické studii u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí a průměrným NOT na počátku studie 27 – 30 mmHg byl průměrný účinek na snížení NOT kombinace travoprost/timolol 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek podávané jednou denně ráno 9 – 12 mmHg a byl až o 2 mmHg vyšší než účinek travoprostu 40 mikrogramů/ml podávaného jednou denně večer a o 2 – 3 mmHg vyšší než účinek timololu 5 mg/ml podávaného dvakrát denně. Statisticky lepší snížení ranního průměrného NOT (8 hodin ráno – 24 hodin po poslední dávce kombinace travoprost/timolol 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek) bylo pozorováno i ve srovnání s travoprostem při všech návštěvách po celou dobu studie.

Ve dvou tříměsíčních kontrolovaných klinických studiích u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí a průměrným NOT na počátku studie 23 – 26 mmHg byl průměrný účinek na snížení NOT kombinace travoprost/timolol 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek podávané jednou denně ráno 7 – 9 mmHg. Průměrné hodnoty snížení NOT nebyly horší, ačkoliv byly numericky nižší, než hodnoty dosažené souběžnou terapií travoprostem 40 mikrogramů/ml podávaným jednou denně večer a timololem 5 mg/ml podávaným jednou denně ráno.

V šestitýdenní kontrolované klinické studii u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí a průměrným NOT na počátku studie 24 – 26 mmHg byl průměrný účinek na snížení NOT kombinace travoprost/timolol 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek (s konzervační látkou polidronium-chlorid podávané jednou denně ráno 8 mmHg, což byla hodnota ekvivalentní účinku kombinace travoprost/timolol 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek (s konzervační látkou benzalkonium-chlorid).

Kritéria pro zařazení byla ve všech studiích společná s výjimkou kritérií pro zařazení spojených s NOT a reakce na předchozí léčbu NOT. Klinický vývoj kombinace travoprost/timolol 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek zahrnoval pacienty neléčené i léčené. Nedostatečná reakce na monoterapii nebyla kritériem pro zařazení.

Stávající data naznačují, že večerní podávání může mít jisté výhody, co se týče průměrného snížení NOT. Při doporučování ranního nebo večerního podávání je třeba přihlídnout k tomu, jak je to pro pacienta výhodnější a při kterém podávání je pravděpodobnější lepší dodržování léčebného režimu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Travoprost a timolol se absorbují přes rohovku. Travoprost je proléčivo, u něhož dochází v rohovce k rychlé hydrolyze esteru a k uvolnění účinné volné kyseliny. Po podávání kombinace travoprost/timolol 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek jednou denně zdravým subjektům ve studii (N = 22) po dobu 5 dnů nebyla u většiny z nich (94,4 %) volná kyselina travoprostu kvantifikovatelná ve vzorcích plazmy a obecně nebyla detekovatelná jednu hodinu po podání. Když byly koncentrace měřitelné ($\geq 0,01$ ng/ml, což byl kvantifikační limit zkoušky), kolísaly od 0,01 do 0,03 ng/ml. Průměrná C_{max} timololu v ustáleném stavu byla 1,34 ng/ml a T_{max} po podávání kombinace travoprost/timolol 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek jednou denně byl 0,69 hodiny.

Distribuce

Volnou kyselinu travoprostu lze měřit v komorové tekutině u zvířat v průběhu několika prvních hodin a u člověka v plazmě pouze během první hodiny po podání kombinace travoprost/timolol 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek do oka. Timolol lze měřit v komorové tekutině u člověka po podání timololu do oka a v plazmě až po 12 hodinách od podání kombinace travoprost/timolol 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek do oka.

Biotransformace

Metabolismus je hlavní cestou eliminace jak travoprostu, tak účinné volné kyseliny. Systémové metabolické cesty jsou souběžné s cestami endogenního prostaglandinu $F_{2\alpha}$, jež jsou charakterizovány redukcí dvojné vazby 13-14, oxidací 15-hydroxylylu a β -oxidativním štěpením řetězce v horní části.

Timolol je metabolizován dvěma cestami. Jedna cesta zahrnuje ethanolaminový postranní řetězec na thiadiazolovém řetězci a druhá ethanolový postranní řetězec na morfolinovém dusíku a druhý podobný postranní řetězec s karbonylovou skupinou sousedící s dusíkem. Poločas timololu $t_{1/2}$ v plazmě je 4 hodiny po podání kombinace travoprost/timolol 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek do oka.

Eliminace

Volná kyselina travoprostu a její metabolity se vylučují převážně ledvinami. V moči bylo nalezeno méně než 2 % dávky travoprostu do oka ve formě volné kyseliny. Timolol a jeho metabolity se vylučují především ledvinami. Přibližně 20 % dávky timololu se vylučuje do moči v nezměněné formě a zbytek se vylučuje do moči jako metabolity.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U opic bylo prokázáno, že podávání kombinace travoprost/timolol 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek dvakrát denně rozšiřuje oční šterbinu a zvyšuje pigmentaci duhovky, podobně jako to bylo pozorováno při očním podání prostanoidů.

Kombinace travoprost/timolol 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek s konzervační látkou polidronium-chlorid způsobovala minimální podráždění povrchu oka v porovnání s očními

kapkami s konzervační látkou benzalkonium-chlorid v testu na kultivovaných buňkách lidské rohovky a při lokálním očním podání u králíků.

Travoprost

Lokální oční podání travoprostu opicím v koncentracích až 0,012 % do pravého oka dvakrát denně po dobu jednoho roku nevykázalo žádnou systémovou toxicitu.

Na potkanech, myších a králících byly s travoprostem provedeny studie reprodukční toxicity s použitím systémové cesty podání. Výsledky jsou spojeny s agonistickým účinkem na receptor FP v děloze s časnou letalitou pro embryo, s postimplantační ztrátou a toxicitou pro plod. U březích potkaních samic mělo systémové podávání travoprostu v dávkách převyšujících více než 200krát klinickou dávku v průběhu organogeneze za následek zvýšený výskyt malformací. V amniotické tekutině a tkáních plodu březích potkaních samic, jimž byl podán travoprost značený ³H, byly naměřeny nízké hladiny radioaktivity. Studie reprodukce a vývoje prokázaly silný vliv na ztrátu plodu s vysokým podílem u potkanů a myší (180 pg/ml, resp. 30 pg/ml plazmy) při expozičních 1,2 až 6krát převyšujících klinickou expozici (až 25 pg/ml).

Timolol

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu timololu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie reprodukční toxicity timololu prokázaly opožděnou osifikaci plodu potkanů bez nežádoucích účinků na postnatální vývoj (při 7 000násobku klinické dávky) a zvýšenou fetální resorpci u králíků (při 14 000násobku klinické dávky).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glyceromakrogol-40-hydroxystearát
Chlorid sodný
Propylenglykol (E 1520)
Kyselina boritá
Mannitol (E 421)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Přípravek Kivizidiale se nemá používat déle než 28 dní po prvním otevření vícedávkového obalu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý polypropylenový (PP) vícedávkový obal o objemu 5 ml s pumpičkou (PP, HDPE, LDPE), tlakovým válcem a víčkem (HDPE) obsahující 2,5 ml očního roztoku, krabička.

Přípravek je dostupný v následujících velikostech balení:

Krabička obsahující 1 nebo 3 lahvičky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus,

Dublin 24, D24 PPT3
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

64/251/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 4. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 4. 2026