

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kivizidiale 40 mikrograma/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki mL otopine sadrži 40 mikrograma travoprosta i 5 mg timolola (u obliku timololmaleata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Svaki mL otopine sadrži 2 mg makrogolglicerolhidroksistearata 40 (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina (kapi za oko).

Bistra, bezbojna, vodena otopine, praktički bez čestica

pH: 5,5-7,5

Osmolarnost: 290 mOsm/kg \pm 10% (261-319 mOsm/kg)

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kivizidiale je indiciran kod odraslih za sniženje intraokularnog tlaka (IOT) kod bolesnika s glaukomom otvorenog kuta ili očnom hipertenzijom koji nedovoljno reagiraju na lokalne beta blokatore ili analoge prostaglandina (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Primjena kod odraslih, uključujući starije

Doza je jedna kap lijeka Kivizidiale u konjunktivalnu vrećicu oboljelog(ih) oka (očiju) jednom dnevno, ujutro ili navečer. Mora biti primijenjen u isto vrijeme svaki dan.

Ako se preskoči jedna doza, liječenje je potrebno nastaviti sa sljedećom dozom kako je planirano. Doza ne smije prekoračiti jednu kap u oboljelo oko (oči) na dan.

Posebne populacije

Oštećenje jetre ili bubrega

Nisu provedene studije s travoprost/timolol 40 mikrograma/mL + 5 mg/mL kapima za oko, otopinom niti s timololom 5 mg/mL kapima za oko u bolesnika s oštećenjem jetre ili bubrega.

Travoprost je ispitivan kod bolesnika s blažim do teškim oštećenjem jetre kao i u bolesnika s blažim do teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina do razine 14 mL/min). Nije bilo potrebno prilagođavati dozu u ovih bolesnika.

Kod bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre koji uzimaju Kivizidiale ne očekuje se potreba za prilagođavanjem doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost travoprost/timolol 40 mikrograma/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine u djece i adolescenata ispod 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za oko.

Kivizidiale kapi za oko, otopina sterilna je otopina koja ne sadrži konzervans.

Bolesnike treba uputiti da operu ruke prije upotrebe i izbjegavaju da vrh spremnika dođe u dodir s okom ili okolnim strukturama jer to može prouzrokovati ozljede oka.

Bolesnike treba uputiti i na to da se očne otopine, ako se nepravilno rukuju, mogu kontaminirati uobičajenim bakterijama za koje se zna da uzrokuju očne infekcije. Ozbiljno oštećenje oka i naknadni gubitak vida mogu nastati upotrebom onečišćenih otopina.

Kako bi se spriječilo onečišćenje vrha kapaljke i otopine, mora se paziti da se vrhom kapaljke bočice ne dotaknu vjeđe, okolna područja ili druge površine.

Kada se primijeni nazolakrimalna okluzija ili su vjeđe zatvorene na 2 minute, smanjuje se sustavna apsorpcija. To može smanjiti sustavne nuspojave i povećati lokalnu aktivnost (vidjeti dio 4.4).

Ako se primjenjuje više od jednog lijeka za lokalnu primjenu u oko, moraju se ukapati s najmanje 5 minuta razmaka između ukapavanja (vidjeti dio 4.5).

Kada se drugi lokalni antiglaukomijski lijek zamjenjuje lijekom Kivizidiale, mora se prekinuti primjena drugog lijeka i započeti s primjenom lijeka Kivizidiale sljedećeg dana.

Bolesnike koji nose kontaktne leće mora se upozoriti da prije primjene Kivizidiale kapi skinu kontaktne leće te da prije ponovnog stavljanja kontaktnih leća pričekaju 15 minuta nakon ukapavanja (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Preosjetljivost na druge beta blokatore.
- Reaktivne bolesti dišnih puteva uključujući bronhijalnu astmu, ili anamnezu bronhijalne astme ili teške kronične opstruktivne plućne bolesti.
- Sinus bradikardija, sindrom bolesnog sinusnog čvora, uključujući sinus atrijski blok, atrioventrikularni blok drugog ili trećeg stupnja bez srčanog stimulatora.
- Manifestno zatajenje srca, kardiogeni šok.
- Teški alergijski rinitis i distrofija rožnice.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sistemske učinci

Kao i drugi lokalno primijenjeni lijekovi za oko, travoprost i timolol se apsorbiraju sistemski. Zbog beta adrenergičke komponente, timolola, mogu se pojaviti kardiovaskularne, plućne i druge nuspojave istog tipa kao i sa sistemskim beta adrenergičkim blokatorima. Incidencija sustavnih nuspojava nakon lokalne primjene u oko manja je nego pri sustavnoj primjeni. Za informaciju kako smanjiti sustavnu apsorpciju, vidjeti dio 4.2.

Srčani poremećaji

Kod bolesnika sa kardiovaskularnim bolestima (npr. koronarna bolest srca, Prinzmetalova angina i zatajenje srca) i hipotenzijom, potrebno je kritički procijeniti terapiju beta blokatorima i uzeti u obzir terapiju drugim djelatnim tvarima. Bolesnici sa srčanim bolestima moraju biti pod nadzorom zbog znakova pogoršanja ovih bolesti ili pojave nuspojava.

Zbog njihovog negativnog učinka na vrijeme provođenja, beta blokatori se moraju s oprezom

primjenjivati kod bolesnika sa srčanim blokom prvog stupnja.

Krvožilni poremećaji

Bolesnike s teškim poremećajima/bolestima periferne cirkulacije (npr. teški oblici Raynaudove bolesti ili Raynaudova sindroma) mora se liječiti s oprezom.

Poremećaji dišnog sustava

Respiratorne reakcije, uključujući smrt zbog bronhospazma kod bolesnika sa astmom zabilježene su nakon lokalne primjene u oko nekih beta blokatora.

Kivizidiale se mora primijeniti s oprezom kod bolesnika s blagom/umjerenom kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) i samo u slučaju da potencijalna korist nadmašuje mogući rizik.

Hipoglikemija/dijabetes

Beta blokatori se moraju primjenjivati s oprezom kod bolesnika podložnih spontanoj hipoglikemiji ili kod bolesnika s nereguliranim dijabetesom jer beta blokatori mogu prikriti znakove i simptome akutne hipoglikemije.

Mišićna slabost

Zabilježeno je da beta adrenergički blokatori mogu potencirati mišićnu slabost koja je u skladu s određenim simptomima mijastenije (npr. diplopija, ptoza i generalizirana slabost).

Bolesti rožnice

Lokalno primijenjeni beta blokatori mogu inducirati suhoću oka. Bolesnike s bolestima rožnice se mora liječiti s oprezom.

Ablacija žilnice

Ablacija žilnice je zabilježena kod bolesnika koji nakon filtracijske operacije koriste terapiju za supresiju stvaranja očne vodice (npr. timolol, acetazolamid).

Ostali beta blokatori

Učinak na intraokularni tlak ili poznati učinci sistemske beta blokade mogu biti pojačani kada se timolol daje bolesnicima koji već primaju sistemski beta blokator. Reakciju ovih bolesnika je potrebno pomno pratiti. Lokalna primjena dva beta adrenergička blokatora nije preporučena (vidjeti 4.5).

Kirurška anestezija

Oftalmički beta blokatori mogu blokirati sustavni beta agonistički učinak npr. adrenalina. Anesteziolog mora biti informiran kada bolesnik prima timolol.

Hipertireoza

Beta blokatori mogu prikriti znakove hipertireoze.

Kontakt s kožom

Prostaglandini i analozi prostaglandina su biološki aktivne tvari te se mogu apsorbirati kroz kožu. Žene koje su trudne ili očekuju trudnoću, moraju obratiti pozornost na potrebne mjere opreza da spriječe izravan dodir sa sadržajem bočice. U slučajnom dodiru sa većom količinom sadržaja bočice, potrebno je odmah i temeljito oprati mjesto izlaganja.

Anafilaktičke reakcije

Tijekom uzimanja beta blokatora, bolesnici s anamnezom atopije ili teške anafilaktičke reakcije na različite alergene mogu jače reagirati kod ponovljenog susreta s alergenima i mogu ne reagirati na uobičajene doze adrenalina koje se upotrebljavaju za liječenje anafilaktičke reakcije.

Istodobno liječenje

Timolol može stupiti u interakciju s drugim lijekovima (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se lokalna primjena dva prostaglandina.

Učinci na oko

Travoprost može postupno promijeniti boju očiju povećanjem broja melanosoma (pigmentna zrnca) u melanocitima. Prije početka liječenja potrebno je upozoriti bolesnika na mogućnost trajne promjene boje oka. Monookularno liječenje može dovesti do trajne heterokromije. Dugotrajni učinci na melanocite i bilo koja posljedica u svezi s tim trenutno nije poznata. Promjena boje šarenice nastaje polako i može se razvijati neprimjetno kroz više mjeseci ili godina. Promjena boje oka uglavnom se opaža kod bolesnika s mješovito obojenim šarenicama, npr. plavosmeđe, sivosmeđe, žutosmeđe i zelenosmeđe te također kod bolesnika sa smeđim očima. Tipično je da se smeđa pigmentacija oko zjenice širi koncentrično prema periferiji oboljelog oka, ali cijela šarenica ili njezini dijelovi mogu postati više smeđi. Nakon prestanka terapije nije zapaženo daljnje povećanje smeđeg pigmenta šarenice.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima prijavljeno je tamnjenje kože vjeđa i/ili periorbitalno tamnjenje povezano s primjenom travopropa.

Periorbitalne i promjene na kopcima, uključujući produbljivanje sulkusa vjeđa, zabilježene su s analozima prostanglandina.

Travoprost može postupno mijenjati trepavice liječenog oka (očiju); ove su promjene opažene kod oko polovice bolesnika u kliničkim ispitivanjima i obuhvaćaju povećanje duljine, debljine, pigmentacije i/ili broja trepavica. Mehanizam promjena na trepavicama i dugoročne posljedice u svezi s tim trenutno nisu poznate.

U studijama na majmunima pokazano je da travoprost uzrokuje lagano povećanje vjeđnog otvora. Ovaj učinak, međutim, nije primijećen za vrijeme kliničkih ispitivanja te se smatra specifičnim za vrstu.

Nema iskustava s travoprost/timolol 40 mikrograma/mL + 5 mg/mL kapima za oko, otopinom kod upalnih stanja oka, niti kod neovaskularnog glaukoma, glaukoma zatvorenog-uskog kuta ili kongenitalnog glaukoma, dok postoji samo ograničeno iskustvo kod tireoidne orbitopatije, kod glaukoma otvorenog kuta pseudofakičnih bolesnika i kod pigmentnog ili pseudoekfolijativnog glaukoma.

Edem makule zabilježen je tijekom liječenja analozima prostanglandina $F_{2\alpha}$. Preporučuje se oprez kod primjene lijeka Kivizidiale u afakičnih bolesnika, pseudofakičnih bolesnika s rupturom stražnje kapsule leće ili prednje očne sobice, ili kod bolesnika s poznatim rizičnim faktorima za cistični edem makule.

S oprezom treba koristiti Kivizidiale u bolesnika s poznatim predisponirajućim rizičnim faktorima za iritis/uveitis i bolesnika s aktivnom intraokularnom upalom.

Bolesnike koji nose kontaktne leće mora se upozoriti da prije primjene Kivizidiale kapi skinu kontaktne leće te da prije ponovnog stavljanja kontaktnih leća pričekaju 15 minuta nakon ukapljivanja (vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari

Kivizidiale sadrži makrogolglicerolhidroksistearat 40 koji može izazvati kožne reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija s travoprostom ili timololom.

Postoji mogućnost dodatnog učinka koji rezultira hipotenzijom i/ili naglašenom bradikardijom kad se lokalna otopina beta blokatora primjenjuje istodobno s peroralnim blokatorima kalcijevih kanala, beta adrenergičkim blokatorima, antiaritmicima (uključujući amiodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatikomimeticima ili gvanetidinom.

Kod uzimanja beta blokatora može se pojačati hipertenzivna reakcija kod naglog prestanka uzimanja klonidina.

Prijavljena je pojačana sustavna beta blokada (npr. smanjena srčana frekvencija, depresija) pri kombiniranoj primjeni inhibitora CYP2D6 (npr. kinidina, fluoksetina, paroksetina) i timolola.

Povremeno je zabilježena midrijaza kao rezultat istodobne lokalne primjene beta blokatora i adrenalina (epinefrina).

Beta blokatori mogu povećati hipoglikemijski učinak antidijabetičkih lijekova. Beta blokatori mogu prikriti znakove i simptome hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Kivizidiale ne smiju koristiti žene reproduktivne dobi/potencijala, osim ako nisu poduzete adekvatne mjere kontracepcije (vidjeti dio 5.3)

Trudnoća

Travoprost ima štetan farmakološki učinak na trudnoću i/ili fetus/novorođenče.

Nema podataka ili su podaci o primjeni travoprost/timolol 40 mikrograma/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine ili individualnih sastojaka u trudnica ograničeni. Timolol se ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako to doista nije nužno.

Epidemiološka istraživanja nisu otkrila učinak na pojavu malformacija, ali su pokazala rizik za intrauterini zastoje rasta kod peroralne primjene beta blokatora. Dodatno, znakovi i simptomi beta blokade (npr. bradikardija, hipotenzija, respiratorni distres i hipoglikemija) zabilježeni su kod novorođenčeta kada su beta blokatori bili primjenjivani do poroda. Ukoliko se Kivizidiale primjenjuju do poroda, novorođenče mora biti pažljivo praćeno tijekom prvih dana života.

Kivizidiale se ne smije koristiti u trudnoći osim ako je očito neophodno. Za informaciju kako smanjiti sustavnu apsorpciju, vidjeti dio 4.2.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se travoprost iz kapi za oko u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama su pokazale izlučivanje travoprosta i metabolita u mlijeko. Timolol se izlučuje u majčino mlijeko i može izazvati ozbiljne nuspojave kod dojenčeta. Ipak, kod terapijskih doza timolola u kapima za oko ne očekuje se pojava dovoljne količine u majčinom mlijeku koja bi uzrokovala kliničke simptome beta blokade kod dojenčeta. Za informaciju kako smanjiti sustavnu apsorpciju, vidjeti dio 4.2.

Primjena lijeka Kivizidiale kod dojilja nije preporučena.

Plodnost

Nema podataka o učinku travoprost/timolol 40 mikrograma/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine na plodnost kod čovjeka. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala učinak travoprosta na plodnost u dozama do 75 puta većim od najviše preporučene doze za primjenu u oko kod ljudi, niti je zabilježen relevantan učinak timolola u ovim dozama..

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kivizidiale ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Kao i kod drugih kapi za oko, mogu se pojaviti prolazno zamućenje vida ili drugi vidni poremećaji. Ako dođe do zamućenja vida kod ukapavanja, bolesnik mora pričekati dok mu se ne razbistri vid prije nego vozi ili upotrebljava strojeve.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima, koja su uključivala 2170 bolesnika liječenih travoprost/timolol 40 mikrograma/mL + 5 mg/mL kapima za oko, otopinom, najčešće zabilježena nuspojava povezana s terapijom bila je hiperemija oka (12,0%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u tablici ispod zabilježene su u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet. Razvrstane su prema klasifikaciji organskih sustava i klasificirane su prema slijedećem dogovoru: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

| Klasifikacija organskog sustava | Učestalost | Nuspojave |
|---|-------------|---|
| Poremećaji imunološkog sustava | Manje često | Preosjetljivost |
| Psihijatrijski poremećaji | Rijetko | Nervoza |
| | Nepoznato | Depresija, halucinacije* |
| Poremećaji živčanog sustava | Manje često | Omaglica, glavobolja |
| | Nepoznato | Cerebrovaskularni incident, sinkopa, parestezija |
| Poremećaji oka | Vrlo često | Hiperemija oka |
| | Često | Točkasti keratitis, bol u oku, poremećaji vida, zamućenje vida, suho oko, svrbež oka, nelagoda u oku, iritacija oka |
| | Manje često | Keratitis, iritis, konjunktivitis, upala prednje očne sobice, blefaritis, fotofobija, smanjena vidna oštrina, astenopija, oticanje oka, pojačano suženje, eritem vjeđa, rast trepavica, alergija oka, konjunktivalni edem, edem vjeđa |
| | Rijetko | Erozija rožnice, meibomianitis, konjunktivalna hemoragija, krustanje na rubovima vjeđa, trihijaza, distihijaza |
| | Nepoznato | Edem makule, ptoza vjeđe, produbljivanje sulkusa očnog kapka, hiperpigmentacija šarenice, poremećaj rožnice |
| Srčani poremećaji | Manje često | Bradikardija |
| | Rijetko | Aritmija, nepravilna srčana frekvencija |
| | Nepoznato | Zatajenje srca, tahikardija, bol u prsištu, palpitacije |
| Krvožilni poremećaji | Manje često | Hipertenzija, hipotenzija |
| | Nepoznato | Periferni edem |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | Manje često | Dispneja, slijevanje sluzi iz nosa u grlo |
| | Rijetko | Disfonija, bronhospazam, kašalj, iritacija grla, orofaringealna bol, nelagoda u nosu |
| | Nepoznato | Astma |
| Poremećaji probavnog sustava | Nepoznato | Disgeuzija |
| Poremećaji jetre i žuči | Rijetko | Povišenje vrijednosti alanin aminotransferaze, povišenje vrijednosti aspartat aminotransferaze |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Manje često | Kontaktni dermatitis, hipertrihoza, hiperpigmentacija kože (periokularno) |
| | Rijetko | Urtikarija, diskoloracija kože, alopecija |

| | | |
|--|-----------|---------------|
| | Nepoznato | Osip |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | Rijetko | Bol u udovima |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | Rijetko | Kromaturija |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Rijetko | Žeđ, umor |

*nuspojave opažene kod timolola

Dodatne nuspojave koje su zabilježene s jednom od djelatnih tvari, a moguća je njihova pojava s lijekom Kivizidiale:

Travoprost

| Klasifikacija organskih sustava | MedDRA preporučeni pojmovi |
|--|--|
| Poremećaji imunološkog sustava | Sezonske alergije |
| Psihijatrijski poremećaji | Anksioznost, nesаница |
| Poremećaji oka | Uveitis, konjunktivalni folikuli, pražnjenje oka, periorbitalni edem, osip na očnim kapcima, ektropij, katarakta, iridociklitis, herpes simplex na oku, upala oka, fotopsija, ekcem očnih kapaka, aureole oko izvora svjetlosti, hipoestezija oka, pigmentacija prednje očne sobice, midrijaza, hiperpigmentacija trepavica, podebljanje trepavica, oštećenje vidnog polja |
| Poremećaji uha i labirinta | Vrtoglavica, tinitus |
| Poremećaji krvožilnog sustava | Sniženje dijastoličkog krvnog tlaka, povišenje sistoličkog krvnog tlaka |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | Pogoršanje astme, alergijski rinitis, epistaksa, poremećaji disanja, kongestija nosa, suhoća nosa |
| Poremećaji probavnog sustava | Reaktivacija peptičkog ulkusa, gastrointestinalni poremećaj, proljev, konstipacija, suha usta, bol u abdomenu, mučnina, povraćanje |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Ljuštenje kože, nenormalna struktura dlaka, alergijski dermatitis, promjene u boji dlaka, madaroza, osip, nenormalan rast dlaka, eritem |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | Mišićno-koštana bol, artralgiја |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | Dizurija, urinarna inkontinencija |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Astenija |
| Pretrage | Povišena vrijednost specifičnog antigena prostate |

Timolol

Poput ostalih lokano primijenjenih lijekova u oko, timolol se apsorbira u sustavnu cirkulaciju. Ovo može uzrokovati nuspojave slične onima koje se javljaju kod primjene sustavnih beta blokatora. Dodatno navedene nuspojave uključuju reakcije zabilježene unutar skupine lokalno primijenjenih beta blokatora. Incidencija sustavnih nuspojava nakon lokalne primjene u oko niža je nego kod sustavne primjene. Za informaciju kako smanjiti sustavnu apsorpciju, vidjeti dio 4.2.

| Klasifikacija organskih sustava | MedDRA preporučeni pojmovi |
|--|---|
| Poremećaji imunološkog sustava | Sistemske alergijske reakcije uključujući angioedem, urtikariju, lokalizirani i generalizirani osip, svrbež, anafilaksija |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | Hipoglikemija |
| Psihijatrijski poremećaji | Nesanica, noćne more, gubitak pamćenja |
| Poremećaji živčanog sustava | Cerebralna ishemija, pojačani znakovi i simptomi miastenije gravis |
| Poremećaji oka | Znakovi i simptomi iritacije oka (npr. žarenje, probadanje, svrbež, suženje, crvenilo), ablacija žilnice nakon filtracijske operacije (vidjeti dio 4.4), smanjena osjetljivost rožnice, diplopija |
| Srčani poremećaji | Edem, kongestivno zatajenje srca, atrioventrikularni blok, zastoj srca |
| Krvožilni poremećaji | Raynaudov fenomen, hladne ruke i stopala |
| | |
| Poremećaji probavnog sustava | Mučnina, dispepsija, proljev, suha usta, bol u abdomenu, povraćanje |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Psorijatični osip ili egzacerbacija psorijaze |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | Mialgija |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | Spolna disfunkcija, smanjen libido |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Astenija |

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Lokalno predoziranje lijekom Kivizidiale nije očekivano niti povezano s toksičnošću.

Kod slučajne ingestije simptomi povezani sa sustavnim predoziranjem beta blokatorom su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam i zatajenje srca.

U slučaju predoziranja s lijekom Kivizidiale liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Timolol se ne dijalizira lako.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Oftalmici, antiglaukomski lijekovi i miotici. ATK oznaka: S01ED51.

Mehanizam djelovanja

Kivizidiale sadrži dvije djelatne tvari: travoprost i timololmaleat. Ova dva sastojka snižavaju intraokularni tlak komplementarnim mehanizmima djelovanja i kombinirani učinak je dodatno sniženje IOT u usporedbi sa svakim sastojkom pojedinačno.

Travoprost, analog prostaglandina F_{2α}, potpuni je agonist koji je visoko selektivan i ima visoki afinitet za prostaglandin FP receptor, i snižava intraokularni tlak povećanjem oticanja očne vodice kroz trabekulum i uveoskleralnim putem. Sniženje IOT kod čovjeka počinje kroz približno 2 sata nakon ukapavanja i

maksimalni učinak se dosegne nakon 12 sati. Značajno sniženje intraokularnog tlaka može se održati kroz period koji premašuje 24 sata s pojedinačnom dozom.

Timolol je neselektivni beta adrenergički blokator koji nema unutarnju simpatomimetičku, direktnu miokardijalno depresivnu aktivnost niti aktivnost stabilizacije membrana. Tonografske i fluorofotometrijske studije kod čovjeka sugeriraju da je prevladavajući učinak povezan sa smanjenjem proizvodnje očne vodice i blagim povećanjem otjecanja.

Sekundarna farmakologija

Travoprost je značajno povećao protok krvi u glavi očnog živca u kunića nakon 7 dana lokalne primjene u oko (1,4 mikrograma, jednom dnevno).

Farmakodinamički učinci

Klinički učinci

U dvanaestomjesečnoj, kontroliranoj kliničkoj studiji u bolesnika s glaukomom otvorenog kuta ili hipertenzijom oka i prosječnom početnom vrijednosti IOT od 25 do 27 mmHg, prosječni učinak sniženja IOT travoprost/timolol 40 mikrograma/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine doziranih jednom dnevno ujutro bio je 8 do 10 mmHg. Neinferiornost travoprost/timolol 40 mikrograma/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine u usporedbi s latanoprostom 50 mikrograma/mL + timololom 5 mg/mL u prosječnom sniženju IOT dokazana je kroz sve vremenske točke praćenja na svim kontrolama.

U tromjesečnoj, kontroliranoj kliničkoj studiji u bolesnika s glaukomom otvorenog kuta ili hipertenzijom oka i prosječnim početnim IOT od 27 do 30 mmHg prosječni učinak sniženja IOT travoprost/timolol 40 mikrograma/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine doziranih jednom dnevno ujutro bio je 9 do 12 mmHg, i bio je do 2 mmHg veći nego onaj travoprost 40 mikrograma/mL doziranog jednom dnevno navečer i 2 do 3 mmHg veći nego učinak timolola 5 mg/mL doziranog dvaput dnevno. Statistički veće sniženje prosječnog jutarnjeg IOT (8:00 -24 sata nakon posljednje doze travoprost/timolol 40 mikrograma/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine) zamijećena je u usporedbi s travoprostom na svim kontrolama kroz studiju.

U dvije tromjesečne, kontrolirane kliničke studije u bolesnika s glaukomom otvorenog kuta ili hipertenzijom oka i prosječnim početnim IOT od 23 do 26 mmHg, prosječni učinak sniženja IOT travoprost/timolol 40 mikrograma/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine doziranih jednom dnevno ujutro bio je 7 do 9 mmHg. Prosječna sniženja IOT nisu bila inferiornija, iako brojčano niža, od onih postignutih istodobnom terapijom travoprostom 40 mikrograma/mL doziranim jednom dnevno navečer i timololom 5 mg/mL doziranim jednom dnevno ujutro.

U kontroliranoj kliničkoj studiji u trajanju od 6 tjedana, kod bolesnika s glaukomom otvorenog kuta ili očnom hipertenzijom i prosječnim početnim IOT od 24 do 26 mmHg, prosječni učinak sniženja IOT travoprost/timolol 40 mikrograma/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine (polikvaternij-1 kao konzervans) doziranim jednom dnevno ujutro bio je 8 mmHg jednako kao i kod travoprost/timolol 40 mikrograma/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine (benzalkonijev klorid kao konzervans).

Kriteriji uključenja bili su isti kroz studije, s izuzetkom kriterija ulaznog IOT i odgovora na prethodnu antiglaukomsku terapiju. Klinički razvoj travoprost/timolol 40 mikrograma/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine uključio je bolesnike kojima je travoprost/timolol 40 mikrograma/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina bio prvi oblik terapije i bolesnike koji se već liječe drugim antiglaukomskim lijekovima. Nezadovoljavajući odgovor na monoterapiju nije bio uključujući kriterij.

Postojeći podaci sugeriraju da doziranje navečer može imati neke prednosti kod prosječnog sniženja IOT. Kod odluke o preporuci doziranja ujutro ili navečer, potrebno je voditi računa o tome što je pogodnije za bolesnika i njegovoj suradljivosti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Travoprost i timolol se apsorbiraju kroz rožnicu. Travoprost je predlijek koji podvrgnut brzom esterskoj hidrolizi u rožnici prelazi u formu aktivne slobodne kiseline. Nakon primjene jednom dnevno doziranih

travoprost/timolol 40 mikrograma/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine (polikvaternij-1 kao konzervans) u zdravih ispitanika (N=22) kroz 5 dana, travoprost kao slobodna kiselina nije se mogla izmjeriti u uzorcima plazme većine ispitanika (94,4%) i nije se mogla otkriti ni u jednom uzorku jedan sat nakon doziranja. Kad je bila mjerljiva ($\geq 0,01$ ng/mL, granica testa mjerenja), koncentracija je bila u rasponu od 0,01 do 0,03 ng/mL. Prosječna C_{max} timolola u stanju dinamičke ravnoteže bila je 1,34 ng/mL i T_{max} je bio približno 0,69 sati nakon primjene travoprost/timolol 40 mikrograma/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine jednom dnevno.

Distribucija

Travoprost u obliku slobodne kiseline se može izmjeriti u očnoj vodici tijekom prvih par sati u životinja i u ljudskoj plazmi jedino tijekom prvog sata nakon primjene travoprost/timolol 40 mikrograma/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine. Timolol se može izmjeriti u ljudskoj očnoj vodici nakon primjene u oko timolola i u plazmi kroz do 12 sati nakon primjene travoprost/timolol 40 mikrograma/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine.

Biotransformacija

Metabolizam je glavni put eliminacije travoprosta i aktivne slobodne kiseline. Sustavni metabolički putevi odgovaraju onima za endogeni prostaglandin $F_{2\alpha}$ koji je karakteriziran redukcijom dvostruke veze 13-14, oksidacijom 15-hidroksil i β -oksidativnom cijepanju gornjeg bočnog lanca.

Timolol se metabolizira na dva načina. Jedan put je nastanak etanolamin postraničnog lanca na tiadiazolnom prstenu, a drugi je dodavanje jednog etanolnog postraničnog lanca na morfolinski dušik i drugi sličan postranični lanac sa karbonilnom grupom pridodan na dušik. $t_{1/2}$ timolola iz plazme je 4 sata nakon primjene travoprost/timolol 40 mikrograma/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine.

Eliminacija

Travoprost slobodna kiselina i njezini metaboliti većim dijelom se izlučuju putem bubrega. Manje od 2% jedne doze za oko travoprosta nađeno je u urinu kao slobodna kiselina. Timolol i njegovi metaboliti se primarno izlučuju putem bubrega. Približno 20% doze timolola se izlučuje nepromijenjeno u mokraći, a ostatak se izlučuje u mokraći kao metaboliti.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kod majmuna primjena travoprost/timolol 40 mikrograma/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopine dvaput dnevno je pokazala da uzrokuje povećanje vjeđnog otvora i povećanje pigmentacije šarenice slično kao što je primijećeno s primjenom prostanoida u oko.

Travoprost/timolol 40 mikrograma/mL + 5 mg/mL kapi za oko, otopina s polikvaternijem-1 kao konzervansom na uzgojenim ljudskim stanicama rožnice i nakon lokalne primjene kod kunića, uzrokovao je minimalnu toksičnost za površinu oka, u odnosu na kapi koje posjeduju kao konzervans benzalkonijev klorid.

Travoprost

Lokalna primjena travoprosta u desno oko majmuna u koncentraciji do 0,012%, dvaput dnevno kroz jednu godinu nije prouzročila nikakve sustavne toksičnosti.

Studije reproduksijske toksičnosti travoprosta provedene su u štakora, miševa i kunića koristeći sustavni put. Nalazi su povezani s agonističkom aktivnosti na FP receptore u maternici sa ranom smrtnošću embrija, gubitkom nakon implantacije i fetotoksičnošću. U trudnih štakorica, sustavna primjena travoprosta u dozama većim od 200 puta od kliničke doze tijekom razdoblje organogeneze, prouzrokuje povećanu incidenciju malformacija. Niska razina radioaktivnosti je izmjerena u amnionskoj tekućini i fetalnim tkivima skotnih štakorica kojima je primijenjen ^3H -travoprost. Reprodukcijske i razvojne studije pokazale su snažan učinak na gubitak ploda s visokom stopom zabilježenom u štakora i miševa (180 pg/mL, odnosno 30pg/mL plazme) pri izloženostima 1,2 do 6 puta većima od kliničke izloženosti (do 25 pg/mL).

Timolol

Neklinički podaci za timolol ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Studije reproduktivne toksičnosti timolola pokazale su odgođeno okoštavanje fetusa štakora, bez štetnih učinaka na postporođajni razvoj (7000 puta kliničke doze) i povećanu resorpciju u fetusa kunića (14 000 puta kliničke doze).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Makrogolglicerolhidroksistearat (nominalna vrijednost: 40)

Natrijev klorid

Propilenglikol (E1520)

Boratna kiselina

Manitol (E421)

Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

Pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Kivizidiale kapi za oko, otopina se treba upotrijebiti najkasnije 28 dana nakon prvog otvaranja višedoznog spremnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kartonska kutija koja sadrži bijeli višedozni spremnik (PP) od 5 mL s pumpicom (PP, HDPE, LDPE) i potisnim cilindrom i zatvaračem (HDPE) koji sadrži 2,5 mL oftalmološke otopine.

Lijek je dostupan u sljedećim veličinama pakiranja:

Kutije s 1 ili 3 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bausch + Lomb Ireland Limited, 3013 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, D24PPT3, Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-669618497

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. kolovoza 2019.

Datum obnove odobrenja: 14. lipnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14.06.2023.