

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kivizidiale 40 de micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține travoprost 40 micrograme și timolol 5 mg (sub formă de maleat de timolol).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție conține hidroxistearat de macroglicerol 40 2 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături oftalmice, soluție (picături oftalmice).

Soluție limpede, incoloră, apoasă, practic fără particule.

pH: 5,5-7,5

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kivizidiale este indicat pentru reducerea presiunii intraoculare (PIO) la pacienții adulți cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară care nu răspund suficient de bine la tratamentul cu beta-blocante sau analogi de prostaglandină cu administrare topică (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Utilizarea la adulți, inclusiv la pacienții vârstnici

Doza recomandată este o picătură de Kivizidiale administrată în sacul conjunctival al ochiului afectat/ochilor afectați o dată pe zi, dimineața sau seara. Doza trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi.

Dacă se omite administrarea unei doze, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză, conform schemei de tratament. Doza zilnică nu trebuie să depășească o picătură în ochiul afectat/ochii afectați.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică și renală

Nu au fost efectuate studii cu travoprost/timolol 40 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție sau timolol 5 mg/ml picături oftalmice la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală.

Travoprost a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la severă și la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la severă (clearance-ul creatininei la limita inferioară de 14 ml/min). Nu a fost necesară ajustarea dozei la acești pacienți.

Este puțin probabil să fie necesară ajustarea dozei de Kivizidiale la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea travoprost/timolol 40 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare oftalmică.

Kivizidiale picături oftalmice, soluție, este o soluție sterilă care nu conține conservant.

Pacienții trebuie sfătuiți să se spele pe mâini înainte de utilizare și să evite contactul dintre vârful flaconului și ochi sau zonele alăturate, deoarece acest lucru ar putea afecta ochiul.

De asemenea, pacienții trebuie informați că soluțiile oftalmice, dacă sunt manipulate în mod necorespunzător, pot fi contaminate de bacterii comune, despre care se cunoaște că determină apariția infecțiilor oculare. Afectarea severă a ochiului și pierderea ulterioară a vederii pot rezulta în urma utilizării soluțiilor contaminate.

Pentru a preveni contaminarea vârfului picurător și a soluției, se va evita atingerea acestuia de pleoape, suprafețe învecinate sau alte suprafețe.

La aplicarea unei ocluzii nazolacrimală sau la închiderea ușoară a pleoapelor timp de 2 minute, absorbția sistemică este redusă. Ca urmare, poate rezulta o reducere a reacțiilor adverse sistemice și o creștere a activității topice (vezi pct. 4.4).

Dacă se utilizează mai mult de un medicament cu administrare oftalmică topică, celelalte medicamente trebuie administrate la interval de cel puțin 5 minute (vezi pct. 4.5).

Când se trece de la administrarea unui alt medicament oftalmic antiglaucomatos la Kivizidiale, administrarea celuilalt medicament trebuie întreruptă, iar tratamentul cu Kivizidiale trebuie inițiat din ziua următoare.

Pacienții trebuie instruiți să îndepărteze lentilele de contact înainte de administrarea Kivizidiale și să aștepte 15 minute după instilarea Kivizidiale, înainte de reaplicarea acestora (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate la alte medicamente beta-blocante.
- Afecțiuni reactive ale tractului respirator, incluzând astm bronșic sau astm bronșic în antecedente, boală pulmonară obstructivă cronică severă.
- Bradicardie sinusală, sindrom de sinus bolnav, inclusiv bloc sino-atrial, bloc atrioventricular de gradul II sau III necontrolat printr-un pacemaker. Insuficiență cardiacă manifestă sau șoc cardiogen.
- Rinită alergică severă și distrofiile ale corneei.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte sistemice

Similar altor medicamente oftalmice cu administrare topică, travoprost și timolol sunt absorbite sistemic. Din cauza componentei beta-adrenergice, timolol, se pot produce aceleași tipuri de reacții adverse cardiovasculare, pulmonare sau alte reacții adverse sistemice care se observă și la administrarea sistemică a medicamentelor blocante beta-adrenergice. Incidența reacțiilor adverse sistemice după administrarea

oftalmică topică este mai scăzută decât în cazul administrării sistemice. Pentru informații privind reducerea absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

Tulburări cardiace

În cazul pacienților cu afecțiuni cardiovasculare (de exemplu boli coronariene, angină Prinzmetal și insuficiență cardiacă) și hipotensiune arterială, tratamentul cu medicamente beta-blocante trebuie evaluat cu atenție și trebuie luată în considerare o schemă terapeutică cu alte substanțe active. Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare trebuie monitorizați pentru a se observa semnele agravării acestor afecțiuni existente, precum și semnele de apariție a unei reacții adverse.

Din cauza efectului negativ asupra timpului de conducere cardiacă, medicamentele beta-blocante trebuie administrate cu prudență la pacienții cu bloc cardiac de gradul I.

Tulburări vasculare

Pacienții cu tulburări sau afecțiuni circulatorii periferice severe (de exemplu, forme grave ale bolii Raynaud sau ale sindromului Raynaud) trebuie tratați cu prudență.

Tulburări respiratorii

În urma administrării oftalmice a unor medicamente beta-blocante la pacienții care aveau astm bronșic, au fost raportate reacții adverse respiratorii, incluzând deces din cauza bronhospasmului.

Kivizidiale trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), ușoară sau moderată și numai atunci când beneficiul potențial depășește riscul potențial.

Hipoglicemie/diabet zaharat

Medicamentele beta-blocante trebuie administrate cu prudență la pacienții care prezintă episoade hipoglicemice spontane sau la cei cu diabet zaharat dezechilibrat, deoarece medicamentele beta-blocante pot masca semnele și simptomele hipoglicemiei acute.

Slăbiciune musculară

S-a observat că medicamentele blocante beta-adrenergice potențiază slăbiciunea musculară manifestată prin anumite simptome miastenice (de exemplu diplopie, ptoză și slăbiciune musculară generalizată).

Afecțiuni corneene

Medicamentele beta-blocante oftalmice pot induce xeroftalmie. Pacienții cu afecțiuni corneene trebuie tratați cu prudență.

Dezlipirea de coroidă

După administrarea tratamentului supresiv sub formă de soluție apoasă (de exemplu timolol, acetazolamidă) în urma procedurilor chirurgicale filtrante, au fost raportate cazuri de dezlipire de coroidă.

Alți agenți beta-blocanți

Efectul asupra presiunii intraoculare sau efectele cunoscute ale beta-blocadei sistemice pot fi potențate atunci când timololul este administrat pacienților ce se află deja sub tratament cu un medicament beta-blocant sistemic.

Răspunsul acestor pacienți la tratament trebuie atent monitorizat. Nu este recomandată utilizarea a două medicamente beta-blocante adrenergice cu administrare topică (vezi pct. 4.5).

Anestezia din timpul procedurilor chirurgicale

Preparatele oftalmologice beta-blocante pot bloca efectele sistemice ale agoniștilor beta-adrenergici, cum este, de exemplu, adrenalina. Medicul anestezist trebuie să fie informat atunci când pacientul se află sub tratament cu timolol.

Hipertiroidie

Medicaentele beta-blocante pot masca semnele hipertiroidiei.

Contactul cu pielea

Prostaglandinele și analogii de prostaglandină sunt substanțe active biologice și pot fi absorbite prin piele. Gravidele sau femeile care intenționează să rămână gravide trebuie să ia măsurile necesare pentru a evita expunerea directă la conținutul flaconului. În cazul contactului accidental cu o mare parte din conținutul flaconului, întreaga zonă expusă trebuie imediat spălată bine.

Reacții anafilactice

În timpul tratamentului cu medicamente beta-blocante, pacienții cu istoric de atopie sau istoric de reacții anafilactice severe la o varietate de alergeni, pot să fie mai reactivi la contactul repetat cu acești alergeni sau să nu prezinte nici un răspuns la dozele obișnuite de adrenalină utilizate pentru tratarea reacțiilor anafilactice.

Tratamente concomitente

Timololul poate interacționa cu alte medicamente (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă utilizarea a două prostaglandine cu aplicare locală.

Efecte oculare

Travoprost poate modifica treptat culoarea ochilor prin creșterea numărului de melanozomi (granule de pigment) din melanocite. Înainte de instituirea tratamentului, pacienții trebuie informați asupra posibilității unei schimbări permanente a culorii ochiului. Tratamentul unilateral poate duce la heterocromie permanentă. Nu se cunosc deocamdată efectele pe termen lung asupra melanocitelor și orice alte consecințe care derivă din acestea. Modificarea culorii irisului se instalează lent și poate să nu fie vizibilă timp de luni sau chiar ani. Modificarea culorii ochilor a fost observată cu precădere la pacienți cu iris având mai multe culori, de exemplu: albastru-căprui, cenușiu-căprui, galben-căprui și verde-căprui; cu toate acestea, fenomenul a fost observat și la pacienți cu ochi căprui. În mod caracteristic, pigmentația brună din jurul pupilei se distribuie concentric spre periferia ochilor afectați, dar întregul iris sau o parte a acestuia poate deveni brun mai închis. După întreruperea definitivă a tratamentului, nu s-a observat accentuarea suplimentară a pigmentării în brun a irisului.

În studii clinice controlate, s-a raportat închiderea la culoare a pielii din jurul orbitei și/sau pleoapelor, asociată cu administrarea de travoprost.

Au fost observate modificări în jurul orbitei și la nivelul pleoapelor, inclusiv adâncirea șanțului palpebral la utilizarea de analogi de prostaglandină.

Genele aferente ochiului tratat/ochilor tratați cu travoprost se pot modifica treptat; aceste modificări au fost observate la aproximativ jumătate din pacienții incluși în studiile clinice și au fost reprezentate de: creștere a lungimii, grosimii, pigmentării și/sau a numărului genelor. Nu se cunoaște în acest moment mecanismul prin care apar aceste modificări și nici consecințele acestora pe termen lung.

În studiile efectuate la maimuțe, s-a dovedit că travoprost produce lărgirea ușoară a fantei palpebrale. Totuși, acest efect nu a fost observat în studiile clinice și este considerat un fenomen dependent de specie.

Nu există experiență cu travoprost/timolol 40 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție administrat la pacienții cu afecțiuni oculare inflamatorii, nici la cei cu glaucom neovascular, glaucom cu unghi închis, cu unghi îngust sau glaucom congenital; experiența administrării este limitată în caz de boală oculară de origine tiroidiană, glaucom cu unghi deschis la pacienți cu pseudoafachie și glaucom pigmentar sau pseudoexfoliativ.

În timpul tratamentului cu analogi de prostaglandină $F_{2\alpha}$ s-a raportat edem macular. Se recomandă prudență în utilizarea Kivizidiale la pacienți cu afachie, pacienți cu pseudoafachie cu ruptură de capsulă posterioară sau cu implant de lentilă la nivelul camerei anterioare, sau la pacienți care prezintă factori de risc cunoscuți

că predispun la edem macular cistoid.

Kivizidiale poate fi utilizat cu prudență la pacienții care prezintă factori de risc cunoscuți că predispun la irită/uveită și la cei cu inflamație intraoculară activă.

Pacienții trebuie instruiți să îndepărteze lentilele de contact înainte de administrarea Kivizidiale și să aștepte 15 minute după instilarea dozei, înainte de reaplicarea lentilelor de contact (vezi pct. 4.2).

Excipienți

Kivizidiale conține hidroxistearat de macrogolglicerol 40 care poate provoca iritație cutanată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile cu travoprost sau timolol.

Există posibilitatea apariției de efecte aditive care conduc la hipotensiune arterială și/sau bradicardie marcată atunci când picăturile oftalmice cu medicamente beta-blocante sunt administrate concomitent cu medicamente blocante ale canalelor de calciu, medicamente beta-blocante, medicamente antiaritmice (inclusiv amiodarona), glicozide digitale, parasimpatomimetice sau guanetidină, administrate oral.

Reacția hipertensivă la întreruperea bruscă a tratamentului cu clonidină poate fi potențată de administrarea de medicamente beta-blocante.

Potențarea beta-blocadei sistemice (de exemplu scăderea frecvenței cardiace, deprimare cardiacă) a fost raportată în cursul tratamentului asociat cu inhibitori CYP2D6 (de exemplu chinidină, fluoxetină, paroxetină) și timolol.

A fost raportată ocazional apariția midriazei, ca rezultat al utilizării concomitente a medicamentelor beta-blocante oftalmice și a adrenalinei (epinefrină).

Medicamente beta-blocante pot accentua efectul hipoglicemiant al medicamentelor antidiabetice.

Medicamentele beta-blocante pot masca semnele și simptomele hipoglicemiei (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/contracepția

Kivizidiale nu trebuie utilizat la femeile aflate la vârsta fertilă/cu potențial fertil decât după ce au fost luate măsuri contraceptive corespunzătoare (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Travoprost are efecte farmacologice dăunătoare în timpul sarcinii și/sau asupra fătului/nou-născutului.

Nu există date sau există puține date referitoare la utilizarea travoprost/timolol 40 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție sau a componentelor individuale ale acestuia la femeile gravide. Timololul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar.

Studiile epidemiologice nu au demonstrat apariția unor malformații, dar au indicat un risc de încetinire a creșterii intrauterine la administrarea orală a medicamentelor beta-blocante. În plus, au fost observate la nou-născuți semne și simptome ale beta-blocadei (de exemplu, bradicardie, hipotensiune arterială, deprimare respiratorie și hipoglicemie), atunci când au fost administrate medicamente beta-blocante până la momentul nașterii. Dacă se administrează Kivizidiale până la naștere, nou-născutul trebuie atent monitorizat în primele zile de viață.

Kivizidiale nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Pentru

informații privind reducerea absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă travoprostul administrat sub formă de picături oftalmice se excretă în laptele matern. Studiile la animale au evidențiat faptul că travoprost și metaboliții săi pot fi excretați în lapte. Timololul este eliminat în laptele matern și are potențial de a cauza reacții adverse grave pentru sugăr. Cu toate acestea, la dozele terapeutice de timolol conținute în picăturile oftalmice, este puțin probabil ca în laptele matern să fie prezentă o cantitate suficientă pentru a produce simptomele beta-blocadei la sugăr. Pentru informații privind reducerea absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

Nu se recomandă utilizarea Kivizidiale de către femeile care alăptează.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele travoprost/timolol 40 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție asupra fertilității la om. Studiile la animale au evidențiat faptul că, la doze de până la 75 ori doza maximă recomandată la om pentru administrare oculară, nu există efecte ale travoprost asupra fertilității, iar pentru timolol nu au fost observate efecte relevante la aceste valori de doze.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Kivizidiale nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Similar altor picături oftalmice, acestea pot provoca încețoșarea tranzitorie a vederii sau alte tulburări ale vederii. Dacă după instilare apare încețoșarea vederii, pacientul trebuie să aștepte până când vederea revine la normal, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

În studiile clinice care au inclus 2170 de pacienți tratați cu travoprost/timolol 40 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție, cea mai frecvent raportată reacție adversă asociată tratamentului a fost hiperemia oculară (12,0%).

Rezumat tabelar al reacțiilor adverse

Reacțiile adverse enumerate în tabelul de mai jos au fost observate în studiile clinice sau în experiența după punerea pe piață. Ele sunt prezentate clasificate pe aparate, sisteme și organe și conform următoarei convenții privind frecvența: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări psihice	Rare	Nervozitate
	Cu frecvență necunoscută	Depresie, halucinație*.
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Amețeli, cefalee
	Cu frecvență necunoscută	Accident vascular cerebral, sincopă, parestezii

Tulburări oculare	Foarte frecvente	Hiperemie oculară
	Frecvente	Keratită punctiformă, durere oculară, tulburări de vedere, vedere încețoșată, xeroftalmie, prurit ocular, disconfort ocular, iritație la nivelul ochilor
	Mai puțin frecvente	Keratită, irită, conjunctivită, inflamație la nivelul camerei anterioare, blefarită, fotofobie, reducere a acuității vizuale, astenopie, edem ocular, epiforă, eritem palpebral, creștere a genelor, alergii oculare, edem conjunctival, edem palpebral
	Rare	Eroziune corneană, meibomianită, hemoragie conjunctivală, cruste pe marginea pleoapelor, trichiază, distichiază
	Cu frecvență necunoscută	Edem macular, ptoză palpebrală, adâncire a șanțului palpebral, hiperpigmentare a irisului, afecțiuni corneene
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Bradycardie
	Rare	Aritmie, tulburări de ritm
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență cardiacă, tahicardie, durere toracică, palpitații
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială
	Cu frecvență necunoscută	Edem periferic
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Dispnee, secreții rinofaringiene
	Rare	Disfonie, bronhospasm, tuse, iritație faringiană, durere orofaringiană, disconfort nazal
	Cu frecvență necunoscută	Astm bronșic
Tulburări gastro-intestinale	Cu frecvență necunoscută	Disgeuzie
Tulburări hepatobiliare	Rare	Creștere a valorilor concentrației plasmatice de alanin-aminotransferază și aspartat-aminotransferază
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Dermatită de contact, hipertricoză, hiperpigmentare cutanată (periocular)
	Rare	Urticarie, modificări de culoare a pielii, alopecie
	Cu frecvență necunoscută	Erupție cutanată tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare	Durere la nivelul extremităților
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Cromaturie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Rare	Sete, fatigabilitate

*reacții adverse observate la administrarea de timolol

Reacții adverse suplimentare care au fost observate în cazul administrării uneia dintre substanțele active și

care este posibil să apară în cazul administrării Kivizidiale:

Travoprost

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Termen preferat MedDRA
Tulburări ale sistemului imunitar	Alergie sezonieră
Tulburări psihice	Anxietate, insomnie
Tulburări oculare	Uveită, foliculi conjunctivali, secreție oculară, edem periorbital, prurit palpebral, ectropion, cataractă, iridociclită, herpes simplex oftalmic, inflamație oculară, fotopsie, eczemă palpebrală, vedere cu halouri, hipoestezie oculară, pigmentare a camerei anterioare, midriază, hiperpigmentare a genelor, îngroșare a genelor, defect de câmp vizual
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij, tinitus
Tulburări vasculare	Tensiune arterială diastolică scăzută, tensiune arterială sistolică crescută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Agravare a astmului bronșic, rinită alergică, epistaxis, tulburare respiratorie, congestie nazală, senzație de uscăciune la nivelul nasului
Tulburări gastro-intestinale	Reactivare a ulcerului gastro-duodenal, tulburare gastro-intestinală, diaree, constipație, xerostomie, durere abdominală, greață, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Descuamare cutanată, textură anormală a părului, dermatită alergică, modificare a culorii părului, madaroză, prurit, creștere anormală a părului, eritem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculo-scheletică, artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Disurie, incontinență urinară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie
Investigații diagnostice	Valori crescute ale concentrațiilor plasmatice ale antigenului specific prostatic

Timolol

Ca și alte medicamente oftalmice cu aplicare topică, timololul este absorbit în circulația sistemică. Acest fapt poate provoca reacții adverse nedorite, similare cu cele ce apar la administrarea sistemică a medicamentelor beta-blocante. Reacțiile adverse menționate includ reacții adverse observate pentru clasa medicamentelor beta-blocanților oftalmice. Incidența apariției reacțiilor adverse sistemice după administrarea topică oftalmică este mai scăzută decât în cazul administrării sistemice. Pentru informații privind reducerea absorbției sistemice, vezi pct. 4.2.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Termen preferat MedDRA
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice sistemice, incluzând angioedem, urticarie, erupții cutanate tranzitorii localizate și generalizate, prurit, anafilaxie
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie
Tulburări psihice	Insomnie, coșmaruri, pierderi de memorie
Tulburări ale sistemului nervos	Ischemie cerebrală, exacerbare a semnelor și simptomelor de miastenia gravis

Tulburări oculare	Semne și simptome de iritație oculară (de exemplu senzație de arsură, înțepături, mâncărime, lăcrimare, roșeață), dezlipire de coroidă în urma chirurgiei filtrante (vezi pct. 4.4), scădere a sensibilității corneene, diplopie
Tulburări cardiace	Edem, insuficiență cardiacă congestivă, bloc atrioventricular, stop cardiac
Tulburări vasculare	Fenomen Raynaud, mâini și picioare reci.
Tulburări gastro-intestinale	Greață, dispepsie, diaree, xerostomie, durere abdominală, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie psoriaziformă sau exacerbare a psoriazisului
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie
Tulburări ale aparatului genital și sânilor	Disfuncție sexuală, scădere a libidoului
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul în urma administrării topice a Kivizidiale este puțin probabil să apară sau să fie asociat cu toxicitate.

În caz de ingerare accidentală, printre simptomele supradozajului sistemic cu medicamente beta-blocante se numără bradicardie, hipotensiune arterială, bronhospasm și insuficiență cardiacă.

În caz de supradozaj cu Kivizidiale, se impune un tratament simptomatic și de susținere. Timololul nu se dializează rapid.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate oftalmologice, antiglaucomatoase și miotice, codul ATC: S01ED51.

Mecanism de acțiune

Kivizidiale conține două substanțe active: travoprost și maleat de timolol. Aceste două componente scad presiunea intraoculară prin mecanisme complementare de acțiune, iar efectul asociat conduce la o reducere suplimentară a presiunii intraoculare, în comparație cu oricare dintre compuși administrat singur.

Travoprost, un analog de prostaglandină $F_{2\alpha}$, este un agonist deplin, cu selectivitate și afinitate mare pentru receptorul prostaglandinic FP; scade presiunea intraoculară prin creșterea fluxului de umoare apoasă prin rețeaua trabeculară și căile uveosclerale. La om, scăderea PIO începe la aproximativ 2 ore de la administrare,

iar efectul maxim este atins după 12 ore. Scăderea semnificativă a presiunii intraoculare poate fi menținută pe perioade mai lungi de 24 de ore după administrarea unei doze unice.

Timololul este un medicament beta-blocant neselectiv care nu are o acțiune simpatomimetică intrinsecă, de deprimare miocardică directă sau de stabilizare a membranei celulare. Studiile de tonografie și fluorofotometrie la om sugerează că acțiunea sa predominantă este legată de reducerea formării umorii apoase și de o ușoară creștere a facilitării fluxului.

Alte efecte farmacologice

Travoprost a crescut în mod semnificativ fluxul sanguin la nivelul papilei optice la iepuri, după administrarea oftalmică locală a produsului timp de 7 zile (1,4 micrograme, o dată pe zi).

Efecte farmacodinamice

Efecte clinice

Într-un studiu clinic controlat, cu durata de 12 luni, la pacienți cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară și o valoare medie a PIO la momentul inițial de 25-27 mmHg, reducerea medie a PIO sub tratament cu travoprost/timolol 40 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție administrat o dată pe zi dimineața a fost de 8 până la 10 mmHg. Non-inferioritatea travoprost/timolol 40 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție comparat cu latanoprost 50 micrograme/ml + timolol 5 mg/ml cu privire la valoarea medie a reducerii PIO a fost demonstrată în toate momentele evaluate la toate vizitele.

Într-un studiu clinic controlat, cu durata de trei luni, la pacienți cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară și o valoare medie a PIO la momentul inițial de 27-30 mmHg, reducerea medie a PIO sub tratament cu travoprost/timolol 40 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție administrat o dată pe zi dimineața a fost de 9 până la 12 mmHg, respectiv cu până la 2 mmHg mai mare decât la travoprost 40 micrograme/ml administrat o dată pe zi seara, și cu 2-3 mmHg mai mare decât la timolol 5 mg/ml administrat de două ori pe zi. O scădere statistic superioară a valorii medii a PIO înregistrate dimineața (8:00 AM, 24 de ore după ultima doză de travoprost/timolol 40 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție) a fost observată la toate vizitele de pe parcursul studiului în comparație cu travoprost în monoterapie.

În două studii clinice controlate, cu durata de trei luni, la pacienți cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară și o valoare medie a PIO la momentul inițial de 23-26 mmHg, valoarea medie a reducerii PIO sub tratament cu travoprost/timolol 40 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție, administrat o dată pe zi dimineața, a fost de 7 până la 9 mmHg. Valoarea medie a reducerii PIO nu a fost inferioară, deși la un număr mai redus de cazuri, celei obținute prin tratament concomitent cu travoprost 40 micrograme/ml administrat o dată pe zi seara și timolol 5 mg/ml administrat o dată pe zi dimineața. Într-un studiu clinic controlat, cu durata de 6 săptămâni, la pacienți cu glaucom cu unghi deschis sau hipertensiune oculară și o valoare medie a PIO la momentul inițial de 24-26 mm Hg, valoarea medie a reducerii PIO sub tratament cu travoprost/timolol 40 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție (conținând conservantul polyquaternium-1) administrat o dată pe zi dimineața a fost de 8 mm Hg, echivalentă cu valoarea obținută în urma administrării travoprost/timolol 40 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție (conținând conservantul clorură de benzalconiu).

Criteriile de includere au fost comune pentru toate aceste studii, cu excepția criteriului valorii PIO la inițierea studiului și răspunsul la tratamentele anterioare pentru PIO. Dezvoltarea clinică cu travoprost/timolol 40 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție a implicat atât pacienți care nu mai fuseseră expuși la tratament, cât și pacienți aflați în tratament. Răspunsul insuficient la monoterapie nu a fost un criteriu de includere.

Datele existente sugerează că administrarea medicamentului seara poate avea unele avantaje în ceea ce privește reducerea în medie a PIO. La prescrierea administrării dimineața sau seara se va lua în considerare confortul pacientului și probabilitatea complianței sale.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Travoprostul și timololul sunt absorbite prin corneea. Travoprost este un promedicament care suferă rapid hidroliza esterică în corneea și se transformă în acid liber activ. După administrarea travoprost/timolol 40 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție, o dată pe zi la subiecți sănătoși (N=22) timp de 5 zile, travoprostul acid liber nu a putut fi cuantificat în probele plasmatice de la majoritatea subiecților (94,4%) și, în general, nu a fost detectabil la o oră după administrarea dozei. Când s-au putut măsura ($\geq 0,01$ ng/ml, limita de detecție cantitativă), concentrațiile au variat între 0,01 și 0,03 ng/ml. C_{max} medie de timolol la starea de echilibru a fost de 1,34 ng/ml, iar T_{max} a fost de aproximativ 0,69 ore după administrarea travoprost/timolol 40 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție o dată pe zi.

Distribuție

Travoprostul acid liber poate fi măsurat în umoarea apoasă în primele câteva ore la animale și în plasma umană doar în decursul primei ore de la administrarea oftalmică a travoprost/timolol 40 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție. Timololul poate fi măsurat în umoarea apoasă la om după administrarea oculară de timolol și în plasmă timp de până la 12 ore după administrarea oftalmică a travoprost/timolol 40 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție.

Metabolizare

Metabolizarea este calea principală de eliminare atât pentru travoprost, cât și pentru acidul liber activ. Căile metabolice sistemice sunt similare cu cele ale prostaglandinei endogene $F_{2\alpha}$ care se caracterizează prin reducerea dublei legături 13-14, oxidarea grupării hidroxil din poziția 15 și scindări ale părții superioare a catenei prin β -oxidare.

Timololul este metabolizat pe două căi. Una din căi eliberează un lanț lateral de etanolamină pe inelul de tiadiazol, iar cealaltă produce un lanț lateral etanolic pe azotul morfolinic și un al doilea lanț lateral similar cu un grup carbonil adiacent la azot. După administrarea oftalmică de travoprost/timolol 40 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție, timpul de înjumătățire plasmatică pentru timolol este de 4 ore.

Eliminare

Travoprostul acid liber și metaboliții săi sunt eliminați, în principal, pe cale renală. Mai puțin de 2% dintr-o doză de travoprost administrată oftalmic a fost recuperată în urină sub formă de acid liber. Timololul și metaboliții săi sunt eliminați, în principal, pe cale renală. Aproximativ 20% dintr-o doză de timolol este excretată nemodificată în urină, iar restul este eliminat în urină sub formă de metaboliți.

5.3 Date preclinice de siguranță

La maimuțe, s-a evidențiat faptul că administrarea travoprost/timolol 40 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție de două ori pe zi induce lărgirea fantei palpebrale și crește pigmentarea irisului, similar cu efectul observat la administrarea oftalmică a prostanoidelor.

Pe celule corneene umane de cultură și în urma administrării topice oculare la iepuri, travoprost/timolol 40 micrograme/ml + 5 mg/ml picături oftalmice, soluție conținând conservantul poliquaternium-1 a indus o toxicitate minimă la nivelul suprafeței oculare, comparativ cu picăturile oftalmice conținând conservantul clorură de benzalconiu.

Travoprost

Administrarea oftalmică a travoprostului la maimuțe, la concentrații de până la 0,012% în ochiul drept, de două ori pe zi timp de un an, nu a avut ca rezultat toxicitate sistemică.

Au fost efectuate studii privind efectele toxice ale travoprost asupra funcției de reproducere la șobolani, șoareci și iepuri, utilizând administrarea sistemică. Datele obținute sunt legate de acțiunea agonistă la nivelul receptorului FP din uter, constatându-se moartea timpurie a embrionului, pierderea embrionului post-implantare și fetotoxicitate. La femelele de șobolan gestante, administrarea sistemică de travoprost în

perioada organogenezei, la doze de 200 de ori mai mari decât doza terapeutică, a dus la creșterea incidenței malformațiilor. S-au constatat nivele mici de radioactivitate în lichidul amniotic și țesuturile fetale după administrarea de travoprost marcat cu ^3H la femelele de șobolan gestante. Studiile asupra funcției de reproducere și dezvoltării au evidențiat un efect puternic asupra pierderii fetei, cu o frecvență mai mare la șobolani și șoareci (concentrație plasmatică 180 pg/ml, respectiv, 30 pg/ml) la expuneri de 1,2-6 ori mai mari decât expunerea terapeutică (până la 25 pg/ml).

Timolol

Datele non-clinice nu au evidențiat un risc special la om la administrarea de timolol, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicității după doze repetate, genotoxicității și potențialului carcinogen. Studiile privind efectele toxice ale timololului asupra funcției de reproducere au evidențiat întârzierea osificării fetale la șobolani, fără efecte adverse asupra dezvoltării postnatale (de 7000 ori doza clinică) și creșterea reabsorbției fetale la iepuri (de 14000 ori doza clinică).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxistearat de macroglicol (valoare nominală: 40)
Clorură de sodiu
Propilenglicol
Acid boric
Manitol (E421)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Kivizidiale picături oftalmice, soluție nu trebuie utilizat mai mult de 28 zile de la prima deschidere a flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un recipient alb multidoză de 5 ml (PP), cu pompă (PP, PEÎD, PEJD) și cilindru de presiune cu capac (PEÎD) conținând 2,5 ml de soluție oftalmică.

Medicamentul este disponibil în următoarele mărimi de ambalaj:
Cutii conținând 1 sau 3 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bausch + Lomb Ireland Limited
3013 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, D24 PPT3
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15063/2023/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2018
Reînnoirea autorizației: Iulie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2023