

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kivizidiale, 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml, krople do oczu, roztwór.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 40 mikrogramów trawoprostu i 5 mg tymololu (w postaci tymololu maleinianu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy ml roztworu zawiera 2 mg makrogol glicerolu hydroksystearynianu 40 (patrz punkt 4.4).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Przezroczysty, bezbarwny wodny roztwór, praktycznie wolny od cząstek.

pH: 5,5-7,5

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kivizidiale jest wskazany do obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. *Intraocular Pressure, IOP*) u dorosłych pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których nie uzyskuje się wystarczającej odpowiedzi po stosowaniu miejscowych leków beta-adrenolitycznych lub analogów prostaglandyn (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dorosłych, w tym w populacji pacjentów w podeszłym wieku.

Zalecana dawka to jedna kropla produktu leczniczego Kivizidiale, zakraplana raz na dobę, rano lub wieczorem, do worka spojówkowego chorego oka (oczu). Produkt powinien być podawany każdego dnia o tej samej porze.

W przypadku pominięcia dawki, leczenie należy kontynuować podając następną planową dawkę. Nie przekraczać dawki jednej kropli do chorego oka (oczu) na dobę.

Specjalne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie prowadzono badań produktu zawierającego trawoprost i tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml krople do oczu, roztwór, ani tymololu 5 mg/ml w postaci kropli do oczu u pacjentów z zaburzeniem

czynności wątroby lub nerek.

Trawoprost badano u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu łagodnym do ciężkiego i u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek o nasileniu łagodnym do ciężkiego (klirens kreatyniny na dolnej granicy 14 ml/min). Nie było potrzeby wprowadzania żadnych zmian dawkowania u tych pacjentów.

Nie wydaje się prawdopodobne, aby u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub nerek konieczne było dostosowanie dawkowania produktu Kivizidiale (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu zawierającego trawoprost i tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml krople do oczu, roztwór u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Do stosowania do oczu.

Produkt Kivizidiale, krople do oczu, roztwór jest sterylnym roztworem, który nie zawiera konserwantów.

Należy zwrócić pacjentom uwagę, aby umyli ręce przed użyciem produktu i aby nie dotykali końcówką kroplomierza do oka lub okolic sąsiadujących z okiem, ponieważ może to spowodować uszkodzenie oka.

Pacjentów należy również poinformować o tym, że jeśli roztwory do oczu są przechowywane niewłaściwie, mogą zostać zanieczyszczone przez powszechnie występujące bakterie powodujące zakażenia oczu. Używanie zakażonych roztworów może powodować ciężkie uszkodzenia oczu, a w następstwie utratę wzroku.

Aby zapobiec zanieczyszczeniu końcówki kroplomierza i roztworu zawartego w butelce, należy zwrócić uwagę, aby nie dotykać końcówką kroplomierza powiek, okolic sąsiadujących z okiem lub innych powierzchni.

Uciśnięcie kanału nosowo-łzowego lub delikatne zamknięcie powiek na 2 minuty ogranicza układowe wchłanianie produktu. Takie postępowanie może zmniejszyć ogólnoustrojowe działania niepożądane i zwiększyć działanie miejscowe produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Jeżeli pacjent stosuje więcej niż jeden lek do oczu, to każdy z leków należy podawać z zachowaniem co najmniej 5-minutowej przerwy (patrz punkt 4.5).

W przypadku zamiany innego leku przeciwjaskrowego na Kivizidiale, należy odstawić wcześniej stosowany lek przeciwjaskrowy, a stosowanie produktu Kivizidiale rozpocząć następnego dnia.

Pacjentów należy informować o konieczności zdejmowania miękkich soczewek kontaktowych przed podaniem produktu Kivizidiale i odczekania 15 minut po zakropleniu do ich ponownego założenia (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne leki beta-adrenolityczne.
- Reaktywne choroby dróg oddechowych, w tym astma oskrzelowa lub astma oskrzelowa w wywiadzie, ciężka obturacyjna choroba płuc.
- Bradykardia zatokowa, zespół chorej zatoki, w tym blok przedsionkowo-zatokowy drugiego lub trzeciego stopnia niekontrolowany stymulatorem serca.
- Jawną niewydolność serca, wstrząs kardiogeny.

- Ciężki alergiczny nieżyt nosa i zmiany zanikowe rogówki.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania ogólne

Podobnie jak inne produkty lecznicze podawane miejscowo do oczu, trawoprost i tymolol wchłaniają się ogólnie. Ze względu na zawartość tymololu, substancji czynnej o działaniu beta-adrenolitycznym, podczas stosowania produktu mogą wystąpić te same rodzaje działań niepożądanych dotyczące układu sercowo-naczyniowego i płuc, a także inne działania niepożądane, które obserwuje się podczas stosowania produktów leczniczych zawierających beta-adrenolityki o działaniu ogólnym. Częstość występowania ogólnych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnoustrojowym. Informacja o tym, jak zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktu podana jest w punkcie 4.2.

Choroby serca

U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego (np. chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala i niewydolnością serca) oraz niedociśnieniem, leczenie lekami beta-adrenolitycznymi powinno być poddane szczególnie starannej ocenie wraz z rozważeniem zastosowania innych substancji czynnych. Pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego powinni być obserwowani w kierunku objawów pogorszenia przebiegu tych chorób i wystąpienia działań niepożądanych.

Ze względu na ich ujemny wpływ na czas przewodnictwa, leki beta-adrenolityczne można podawać pacjentom z blokiem serca pierwszego stopnia wyłącznie z zachowaniem ostrożności.

Choroby naczyń

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami i (lub) chorobami krążenia obwodowego (tj. ciężkimi postaciami choroby Raynaud'a lub zespołu Raynaud'a) powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności.

Choroby układu oddechowego

Po podaniu do oka niektórych leków beta-adrenolitycznych opisywano reakcje dotyczące układu oddechowego, w tym zgon spowodowany skurczem oskrzeli u pacjentów z astmą.

Produkt Kivizidiale powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z lekką lub umiarkowaną postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i wyłącznie wtedy, gdy spodziewana korzyść przewyższa możliwe ryzyko.

Hipoglikemia/cukrzyca

Leki beta-adrenolityczne powinny być podawane z zachowaniem ostrożności u pacjentów predysponowanych do występowania samoistnej hipoglikemii lub u chorych na cukrzycę chwiejną, ponieważ leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii.

Oslabienie mięśni

Zgłaszano, że beta-adrenolityczne produkty lecznicze potęgowały osłabienie mięśni związane z pewnymi objawami miastenii (np. podwójne widzenie, opadanie powiek i uogólnione osłabienie).

Choroby rogówki

Leki beta-adrenolityczne stosowane do oczu mogą wywoływać suchość oka. Pacjenci z chorobami rogówki powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności.

Odwarstwienie naczyniówki

Podczas podawania leków zmniejszających wytwarzanie cieczy wodnistej (np. tymololu, acetazolamidu) opisywano przypadki odwarstwienia naczyniówki po zabiegu filtracyjnym.

Inne leki beta-adrenolityczne

Wpływ na ciśnienie wewnątrzgałkowe lub znane działania wynikające z ogólnego blokowania receptorów beta-adrenergicznych mogą ulegać nasileniu, gdy tymolol jest podawany pacjentom przyjmującym już ogólnie działające produkty lecznicze blokujące receptory beta-adrenergiczne. U tych pacjentów należy starannie obserwować odpowiedź na leczenie. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch miejscowo podawanych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne (patrz punkt 4.5).

Znieczulenie przed zabiegiem chirurgicznym

Leki beta-adrenolityczne podawane w postaci produktów stosowanych do oczu mogą blokować działanie leków beta-agonistycznych działających ogólnie, np. adrenaliny. Pacjent powinien poinformować anestezjologa o stosowaniu tymololu.

Nadczynność tarczycy

Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy nadczynności tarczycy.

Kontakt ze skórą

Prostaglandyny i analogi prostaglandyn są substancjami aktywnymi biologicznie, które mogą wchłaniać się przez skórę. Kobiety ciężarne lub planujące ciążę, powinny zachowywać odpowiednie środki ostrożności, aby uniknąć bezpośredniego kontaktu z zawartością butelki. W przypadku wystąpienia mało prawdopodobnego zdarzenia, jakim mógłby być kontakt ze znaczną częścią zawartości butelki, należy niezwłocznie zmyć starannie powierzchnię narażoną na działanie produktu.

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania produktów leczniczych blokujących receptory beta-adrenergiczne, pacjenci z atopią w wywiadzie lub ciężkimi reakcjami anafilaktycznymi na różnorodne alergenów mogą silniej reagować na powtarzaną ekspozycję na alergen i nie reagować na zwykle stosowane dawki adrenaliny podawanej w leczeniu reakcji anafilaktycznych.

Jednocześnie prowadzone leczenie

Tymolol może wchodzić w interakcje z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch miejscowo podawanych produktów leczniczych zawierających prostaglandyny.

Działania na narząd wzroku

Trawoprost może powodować stopniową zmianę koloru oka poprzez zwiększanie liczby melanosomów (ziarnistości barwnikowych) w melanocytach. Przed rozpoczęciem leczenia pacjent musi być poinformowany o możliwości pojawienia się trwałej zmiany koloru oka. Jednostronne leczenie może spowodować stałą różnobarwność oczu. Obecnie nie są znane odległe efekty wpływu tego zjawiska na melanocyty i jego następstwa. Zmiany w zabarwieniu tęczówki postępują powoli i mogą pozostawać niezauważone w ciągu miesięcy i lat. Zmiany zabarwienia oczu obserwowano głównie u pacjentów o mieszanym kolorze tęczówek, tj. niebiesko-brązowym, szaro-brązowym, żółto-brązowym i zielono-brązowym; obserwowano je także u pacjentów z oczami koloru brązowego. W typowym obrazie przebarwienia, brązowe zabarwienie wokół źrenicy rozchodzi się koncentrycznie w kierunku obwodowym, ale cała tęczówka lub jej fragmenty mogą być silniej zabarwione na brązowo. Po przerwaniu leczenia nie obserwowano dalszego zwiększania zawartości brązowego barwnika w tęczówce.

W kontrolowanych badaniach klinicznych opisywano przyciemnienie skóry wokół gałek ocznych i (lub) na powiekach, występujące w związku ze stosowaniem trawoprostu.

Podczas stosowania analogów prostaglandyn obserwowano zmiany w obrębie gałek ocznych i powiek, w tym pogłębienie bruzdy powiek.

Trawoprost może powodować stopniową zmianę wyglądu rzęs leczonego oka lub oczu; zmiany te, obserwowane u około połowy pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, obejmują: zwiększenie długości, grubości, zabarwienia i (lub) liczby rzęs. Mechanizm powstawania zmian dotyczących rzęs oraz ich odległe następstwa są obecnie nieznane.

W badaniach prowadzonych na małpach wykazano, że trawoprost powodował niewielkie powiększenie szpary powiekowej. Działania takiego nie obserwowano jednak w trakcie badań klinicznych i uważa się je za specyficzne dla danego gatunku zwierząt.

Brak jest doświadczeń ze stosowaniem produktu leczniczego zawierającego trawoprost i tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml krople do oczu, roztwór u chorych ze stanem zapalnym oczu, jak również w przypadkach jaskry neowaskularnej, jaskry z zamkniętym kątem przesączania, jaskry z wąskim kątem przesączania, ani jaskry wrodzonej, zaś tylko ograniczone doświadczenia zebrano u pacjentów ze schorzeniami oczu na tle chorób tarczycy, chorych na jaskrę z otwartym kątem przesączania u pacjentów z bezsoczewkowością rzekomą oraz w jaskrze barwnikowej lub jaskrze w przebiegu zespołu pseudoeksfoliacji.

Podczas leczenia analogami prostaglandyny $F_{2\alpha}$ opisywano obrzęk płamki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Kivizidiale u pacjentów z bezsoczewkowością, bezsoczewkowością rzekomą z rozdarcie tylnej części torby soczewki lub zaimplantowaną soczewką przedniokomorową, a także u chorych ze znanymi czynnikami ryzyka powstania torbielowatego obrzęku płamki.

Produkt Kivizidiale należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka zapalenia tęczówki/błony naczyniowej oka oraz u pacjentów z aktywnym procesem zapalnym wewnątrz oka.

Pacjentów należy poinformować o konieczności zdejmowania miękkich soczewek kontaktowych przed zastosowaniem produktu Kivizidiale i odczekania 15 minut po zakropleniu produktu do momentu ich ponownego założenia (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze

Produkt Kivizidiale zawiera makrogloglicerolu hydroksystearynian 40, który może powodować reakcje skórne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji trawoprostu lub tymololu.

Możliwe jest występowanie działania addycyjnego, objawiającego się niedociśnieniem i (lub) znaczną bradykardią, gdy roztwory leków beta-adrenolitycznych w postaci kropli do oczu podawane są jednocześnie z doustnymi antagonistami kanału wapniowego, produktami leczniczymi blokującymi receptory beta-adrenergiczne, lekami przeciwartmicyznymi (w tym amiodaronem), glikozydami naparstnicy, parasympatykomimetykami lub guanetydyną.

Podczas przyjmowania leków blokujących receptory beta-adrenergiczne może wystąpić nasiloną reakcja nadciśnieniowa po nagłym odstawieniu klonidyny.

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów CYP2D6 (np. chinidyny, fluoksetyny, paroksetyny) z tymololem opisywano nasilenie ogólnoustrojowej blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. zmniejszenie częstości akcji serca, depresja).

Sporadycznie opisywano rozszerzenie źrenic w wyniku jednoczesnego stosowania leków beta-adrenolitycznych podawanych do oka i adrenaliny (epinefryny).

Produkty lecznicze blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą nasilać działanie hipoglikemizujące leków przeciwcukrzycowych. Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kivizidiale nie może być stosowany u kobiet w wieku rozrodczym / które mogą zajść w ciążę, o ile nie stosują one odpowiednich metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Trawoprost wywiera szkodliwe działania farmakologiczne na przebieg ciąży i (lub) rozwój płodu/norowodka.

Brak danych lub są tylko ograniczone dane na temat stosowania produktu zawierającego trawoprost i tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml krople do oczu, roztwór lub jego poszczególnych substancji czynnych u kobiet w ciąży. Tymolol nie powinien być stosowany w czasie ciąży o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Wyniki badań epidemiologicznych, dotyczących doustnego podawania leków beta-adrenolitycznych, nie ujawniły wywoływania wad wrodzonych, ale wykazały ryzyko wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu. Ponadto u noworodków, których matki otrzymywały leki beta-adrenolityczne do czasu porodu, obserwowano przedmiotowe i podmiotowe objawy blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. bradykardię, niedociśnienie, zatrzymanie oddechu i hipoglikemię). Jeśli produkt Kivizidiale jest podawany do momentu porodu, noworodek powinien być uważnie monitorowany w ciągu pierwszych dni życia.

Produktu Kivizidiale nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Informacje o tym, jak zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktu, patrz punkt 4.2.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy trawoprost podawany w postaci kropli do oczu przenika do mleka kobiecego. Badania prowadzone na zwierzętach wykazały przenikanie trawoprostu i jego metabolitów do mleka. Tymolol przenika do mleka kobiecego, co grozi wystąpieniem ciężkich reakcji niepożądanych u niemowlęcia karmionego piersią. Jednakże, podczas stosowania w dawkach terapeutycznych tymololu w postaci kropli do oczu, nie jest prawdopodobne uzyskanie w mleku poziomów wystarczających, aby wywołać objawy zablokowania receptorów beta-adrenergicznych u noworodka. Informacje o tym, jak zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktu patrz punkt 4.2.

Nie zaleca się stosowania produktu Kivizidiale przez kobiety karmiące piersią.

Płodność

Nie ma danych na temat wpływu produktu zawierającego trawoprost i tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml krople do oczu, roztwór, na płodność u ludzi. Badania prowadzone na zwierzętach nie ujawniły żadnego wpływu trawoprostu na płodność, w dawkach do 75 razy większych od maksymalnych dawek stosowanych do oczu u ludzi, oraz nie zaobserwowano istotnego wpływu tymololu przy tym poziomie dawkowania.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kivizidiale wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Podobnie jak po podaniu innych kropli do oczu, może wystąpić przejściowe niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia. Jeżeli po zakropleniu wystąpi niewyraźne widzenie, pacjent przed rozpoczęciem jazdy lub obsługi maszyny musi poczekać do momentu powrotu ostrości widzenia. Kivizidiale może również powodować omamy, zawroty głowy, nerwowość i/lub zmęczenie (patrz

punkt 4.8), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy poinformować, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli wystąpią te objawy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych obejmujących 2170 pacjentów leczonych produktem zawierającym trawoprost i tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml krople do oczu, roztwór, najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem było przekrwienie oka (12,0%).

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Poniżej w tabeli wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu. Pogrupowano je według klasyfikacji układów i narządów oraz zaklasyfikowano według następującej konwencji: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane umieszczone w obrębie każdej kategorii określającej częstość ich występowania wymieniono w kolejności od najcięższych do najłagodniejszych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt częste	Nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne	Rzadkie	Nerwowość
	Częstość nieznana	Halucynacja*, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt częste	Zawroty głowy, bóle głowy
	Częstość nieznana	Epizody mózgowo-naczyniowe, omdlenia, parestezje
Zaburzenia oka	Bardzo częste	Przekrwienie oka
	Częste	Punkcikowate zapalenie rogówki, ból oka, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, suchość oka, świąd oka, dyskomfort w oku, podrażnienie oka
	Niezbyt częste	Zapalenie rogówki, zapalenie tęczówki, zapalenie spojówek, zapalenie komory przedniej oka, zapalenie brzegów powiek, światłowstręt, zmniejszenie ostrości widzenia, nieomaga widzenia (astenopia), obrzęk oka, zwiększone łzawienie, zaczerwienienie powiek, nadmierny wzrost rzęs, alergia oka, obrzęk spojówek, obrzęk powiek
	Rzadkie	Erozja rogówki, zapalenie gruczołów tarczowych, krwawienie ze spojówek, strupki na brzegach powiek, podwinięcie rzęs, dwurzędność rzęs

	Częstość nieznana	Obrzęk płamki, opadanie powiek, pogłębienie bruzdy powiek, nadmierne zabarwienie tęczówki, choroba rogówki
Zaburzenia serca	Niezbyt częste	Bradykardia
	Rzadkie	Zaburzenia rytmu serca, nieregularna częstość akcji serca
	Częstość nieznana	Niewydolność serca, tachykardia, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt częste	Zwiększone ciśnienie krwi, zmniejszone ciśnienie krwi
	Częstość nieznana	Obrzęki obwodowe
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt częste	Duszność, wyciek wydzieliny z nosa
	Rzadkie	Utrata głosu, skurcz oskrzeli, kaszel, podrażnienie gardła, ból części ustnej gardła, dyskomfort w nosie
	Częstość nieznana	Astma
Zaburzenia żołądka i jelit	Częstość nieznana	Zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadkie	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt częste	Kontaktowe zapalenie skóry, nadmierne owłosienie, nadmierne zabarwienie skóry (wokół oczu)
	Rzadkie	Pokrzywka, przebarwienie skóry, łysienie,
	Częstość nieznana	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadkie	Bóle kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadkie	Chromaturia (niebiesko-zielone zabarwienie moczu)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadkie	Wzmoczone pragnienie, zmęczenie

*działania niepożądane zaobserwowane dla tymololu

Dodatkowe działania niepożądane, obserwowane podczas stosowania jednej z substancji czynnych, które potencjalnie mogą wystąpić w związku ze stosowaniem produktu Kivizidiale:

Trawoprost

Klasyfikacja Układów i Narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergia sezonowa
Zaburzenia psychiczne	Lęk, bezsenność

Zaburzenia oka	Zapalenie błony naczyniowej oka, brodawki spojówek, wydzielina z oka, obrzęk wokół oczu, świąd powiek, wywinięcie powiek, zaćma, zapalenie tęczęwki i ciała rzęskowego, opryszczka narządu wzroku, zapalenie oka, fotopsja, wyprysk na powiekach, widzenie efektu halo, niedoczulica oka, zabarwienie komory przedniej oka, rozszerzenie źrenic, nadmierne zabarwienie rzęs, zgrubienie rzęs, ubytki w polu widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy, szum uszny
Zaburzenia naczyniowe	Zmniejszenie rozkurczowego ciśnienia krwi, zwiększenie skurczowego ciśnienia krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nasilenia astmy, alergiczny nieżyt nosa, krwawienie z nosa, zaburzenia oddechowe, przekrwienie błony śluzowej nosa, suchość błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Reaktywacja wrzodu trawiennego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, biegunka, zaparcie, suchość jamy ustnej, ból brzucha, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Złuszczenie skóry, nieprawidłowa struktura włosów, alergiczne zapalenie skóry, zmiany barwy włosów, wypadanie brwi lub rzęs, świąd, nieprawidłowy wzrost włosów, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bolesne oddawanie moczu, nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie
Badania diagnostyczne	Zwiększenie swoistego antygenu sterczowego

Tymolol

Podobnie jak inne produkty lecznicze podawane miejscowo do oka, tymolol wchłania się do krążenia ogólnego. Może to powodować podobne działania niepożądane jak obserwowane w przypadku leków beta- adrenolitycznych działających ogólnie. Dodatkowe działania niepożądane obejmują działania obserwowane w przypadku całej grupy leków beta- adrenolitycznych stosowanych do oczu. Częstość występowania ogólnych działań niepożądanych po podaniu miejscowym do oka jest mniejsza niż po podaniu ogólnoustrojowym. Informacje o tym, jak zmniejszyć ogólnoustrojowe wchłanianie produktu, patrz punkt 4.2.

Klasyfikacja Układów i Narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę, miejscową lub uogólnioną wysypkę, świąd, anafilaksję
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Halucynacje, bezsenność, koszmary senne, utrata pamięci
Zaburzenia układu nerwowego	Niedokrwienie mózgu, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych nuzliwości mięśni (<i>myasthenia gravis</i>)

Zaburzenia oka	Objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka (np. pieczenie, kłucie, świąd, łzawienie, zaczerwienienie), odwarstwienie naczyniówki po zabiegu filtracji (patrz punkt 4.4), zmniejszenie wrażliwości rogówki, podwójne widzenie
Zaburzenia serca	Obrzęki, zastoinowa niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy, zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyń	Zespół Raynaud'a, ziębnięcie dłoni i stóp
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, niestrawność, biegunka, suchota w ustach, bóle w nadbrzuszu, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka przypominająca łuszczycę lub zaostrzenie łuszczycy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia czynności płciowych, zmniejszenie libido
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie wydaje się, aby możliwe było miejscowe przedawkowanie produktu Kivizidiale ani wystąpienie objawów toksycznych związanych z takim przedawkowaniem.

W razie przypadkowego przedawkowania, objawy przedawkowania wynikające z ogólnoustrojowej blokady receptorów beta-adrenergicznych, mogą obejmować: bradykardię, niedociśnienie, skurcz oskrzeli i niewydolność serca.

W razie przedawkowania produktu Kivizidiale leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Tymolol nie poddaje się łatwo dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki okulistyczne: preparaty przeciwjaskrowe i miotyki, Kod ATC: S01ED51

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Kivizidiale zawiera dwie substancje czynne: trawoprost i tymololu maleinian. Te dwa składniki zmniejszają ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez uzupełniające się mechanizmy działania, dzięki czemu połączone efekty obu leków powodują dodatkowe zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w porównaniu z leczeniem każdym z nich stosowanym osobno.

Trawoprost, analog prostaglandyny $F_{2\alpha}$, jest pełnym agonistą o dużej wybiórczości i powinowactwie do receptora prostaglandynowego FP. Zmniejsza on ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zwiększenie odpływu cieczy wodnistej przez siatkę włókien kolagenowych w kącie przesączania oka i szlakiem naczyniówkowo-twardówkowym. U człowieka, obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego rozpoczyna się po około 2 godzinach od zakroplenia, a najsilniejsze działanie występuje po 12 godzinach. Znaczące obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego może utrzymywać się przez okres ponad 24 godzin od podania pojedynczej dawki.

Tymolol jest nieselektywnym lekiem blokującym receptory adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, bezpośredniego działania hamującego na serce i działania stabilizującego błony komórkowe. Badania tonograficzne i fluorofotometryczne prowadzone u ludzi wskazują, że główne działanie tymololu jest związane ze zmniejszeniem wytwarzania cieczy wodnistej oraz niewielkim zwiększeniem jej odpływu.

Wtórne właściwości farmakologiczne

Trawoprost znacząco zwiększał przepływ krwi przez głowę nerwu wzrokowego u królików po 7 dniach miejscowego podawania do oka (1,4 mikrograma, raz na dobę).

Działania farmakodynamiczne

Efekty kliniczne

W dwunastomiesięcznym, kontrolowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których wartości wyjściowe ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosiły 25 do 27 mmHg, średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po stosowaniu produktu zawierającego trawoprost i tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml krople do oczu, roztwór raz na dobę, rano, wynosiło 8 do 10 mmHg. Spośród wszystkich punktów czasowych zebranych ze wszystkich wizyt lekarskich wykazano nie gorszą skuteczność (*non-inferiority*) produktu zawierającego trawoprost i tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml krople do oczu, roztwór w porównaniu z latanoprostem 50 mikrogramów/ml + tymololem 5 mg/ml w zakresie średniego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

W trzymiesięcznym, kontrolowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których wartości wyjściowe ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosiły 27 do 30 mmHg, średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po stosowaniu produktu zawierającego trawoprost i tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml krople do oczu, roztwór raz na dobę, rano, wynosiło 9 do 12 mmHg i było o 2 mmHg większe niż po stosowaniu trawoprostu 40 mikrogramów/ml raz na dobę, wieczorem oraz o 2 do 3 mmHg większe niż po stosowaniu tymololu 5 mg/ml dwa razy na dobę. Na podstawie wszystkich wizyt lekarskich obejmujących badanie zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie porannego średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego (o godzinie 08:00, po upływie 24 godzin od podania ostatniej dawki produktu zawierającego trawoprost i tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml krople do oczu, roztwór w porównaniu z trawoprostem).

W dwóch trzymiesięcznych, kontrolowanych badaniach klinicznych, przeprowadzonych u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których wartości wyjściowe średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosiły 23 do 26 mmHg, średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po stosowaniu produktu zawierającego trawoprost i tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml krople do oczu, roztwór raz na dobę, rano, wynosiło 7 do 9 mmHg. Średnie obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego były nie niższe, choć liczbowo mniejsze, niż uzyskiwane podczas jednoczesnego leczenia trawoprostem 40 mikrogramów/ml podawanym raz na dobę, wieczorem i tymololem 5 mg/ml,

podawanym raz na dobę, rano.

W sześciotygodniowym, kontrolowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym u pacjentów z jaskrą z otwartym kątem lub nadciśnieniem ocznym, u których wartości wyjściowe średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego wynosiły 24 do 26 mmHg, średnie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego po stosowaniu produktu zawierającego trawoprost i tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml krople do oczu, roztwór (konserwowanego polyquaternium-1) raz na dobę, rano, wynosiło 8 mmHg i było równoważne efektowi uzyskiwanemu po stosowaniu produktu zawierającego trawoprost i tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml krople do oczu, roztwór konserwowanego chlorkiem benzalkoniowym.

Kryteria włączania były wspólne dla wszystkich badań za wyjątkiem kryteriów włączania dotyczących wartości wyjściowych ciśnienia wewnątrzgałkowego i odpowiedzi na wcześniejsze leczenie obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe. Program klinicznych badań rozwojowych produktu zawierającego trawoprost i tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml krople do oczu, roztwór obejmował zarówno pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i pacjentów leczonych. Niewystarczająca odpowiedź na monoterapię nie stanowiła kryterium włączania.

Dostępne dane sugerują, że podawanie produktu wieczorem może mieć pewną przewagę w odniesieniu do średniego obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego. Zalecając sposób dawkowania należy uwzględnić wygodę pacjenta i prawdopodobieństwo zachowywania zaleconego schematu stosowania leku; rano bądź wieczorem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Trawoprost i tymolol wchłaniają się przez rogówkę. Trawoprost jest prolekiem, który w rogówce ulega szybkiej hydrolizie estrowej do aktywnego wolnego kwasu. Podczas podawania produktu zawierającego trawoprost i tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml krople do oczu, roztwór konserwowanego polyquaternium-1 zdrowym ochotnikom (N=22) przez 5 dni, trawoprost w formie wolnego kwasu był nieoznaczalny w próbkach osocza większości (94,4%) ochotników i nieoznaczalny w żadnej z próbek pobieranych po upływie godziny od podania. W przypadkach, w których stężenia trawoprostu były oznaczalne (limit oznaczalności $\geq 0,01$ ng/ml) ich wartości wynosiły od 0,01 do 0,03 ng/ml. Podczas podawania produktu zawierającego trawoprost i tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml krople do oczu, roztwór raz na dobę średnia wartość C_{max} tymololu w stanie stacjonarnym wynosiła 1,34 ng/ml, a wartość T_{max} wynosiła około 0,69 godziny.

Dystrybucja

U zwierząt trawoprost w formie wolnego kwasu można oznaczyć w cieczy wodnistej w ciągu kilku pierwszych godzin od podania do oka produktu zawierającego trawoprost i tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml krople do oczu, roztwór, a u ludzi w osoczu, tylko w ciągu pierwszej godziny po podaniu. Tymolol można oznaczyć u ludzi w cieczy wodnistej po podaniu tymololu do worka spojówkowego i w osoczu w ciągu 12 godzin od podania do worka spojówkowego produktu zawierającego trawoprost i tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml krople do oczu, roztwór.

Metabolizm

Metabolizm jest główną drogą eliminacji zarówno trawoprostu, jak i jego wolnego kwasu. Układowe szlaki metaboliczne trawoprostu są takie same jak szlaki metaboliczne endogennej prostaglandyny $F_{2\alpha}$, charakteryzujące się redukcją wiązań podwójnych w pozycji 13-14, utlenianiem grup 15-hydroksylowych i β -oksydacyjnym odczepianiem górnego łańcucha bocznego.

Tymolol jest metabolizowany dwiema drogami. Pierwsza prowadzi do powstania etanolaminowego łańcucha bocznego w pierścieniu tiadiazolowym, a druga do wytworzenia etanolowego łańcucha bocznego przy atomie azotu pierścienia morfolinowego oraz drugiego podobnego łańcucha bocznego z grupą karbonylową, sąsiadującego z atomem azotu. Wartość $t_{1/2}$ tymololu w osoczu po podaniu do worka spojówkowego produktu zawierającego trawoprost i tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml

krople do oczu, roztwór wynosi 4 godziny.

Eliminacja

Trawoprost w formie wolnego kwasu oraz jego metabolity wydalone są głównie przez nerki. Poniżej 2% dawki trawoprostu podanej do worka spojówkowego jest wydalone z moczem w formie wolnego kwasu. Tymolol i jego metabolity wydalone są głównie przez nerki. Około 20% dawki tymololu jest wydalone z moczem w formie niezmienionej, a pozostała część w formie metabolitów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U małp wykazano, że podawanie produktu zawierającego trawoprost i tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml krople do oczu, roztwór dwa razy na dobę powodowało zwiększenie szpary powiekowej i zwiększenie pigmentacji tęczówki podobne do obserwowanego podczas podawania prostanoidów do oka.

W badaniach prowadzonych na hodowlach ludzkich komórek rogówki oraz na królikach, po podaniu miejscowym do oka, produkt leczniczy zawierający trawoprost i tymolol 40 mikrogramów/ml + 5 mg/ml krople do oczu, roztwór konserwowany polyquaternium-1 wywoływał minimalne działanie toksyczne na powierzchni oka w porównaniu do kropli do oczu konserwowanych chlorkiem benzalkoniowym.

Trawoprost

Miejscowe podawanie trawoprostu małpom do prawego worka spojówkowego w stężeniu do 0,012%, dwa razy na dobę przez rok, nie powodowało żadnych ogólnych działań toksycznych.

Badania toksycznego wpływu trawoprostu na rozrodczość prowadzono na szczurach, myszach i królikach, z zastosowaniem ogólnej drogi podawania. Obserwowane zmiany wiązały się z agonistycznym oddziaływaniem na receptor FP macicy i objawiały się wczesną śmiertelnością płodów, poimplantacyjną utratą płodów, działaniami toksycznymi na płód. Podawanie ogólne trawoprostu w okresie organogenezy ciężarnym samicom szczurów w dawkach ponad 200 razy większych od dawek klinicznych, powodowało zwiększenie częstości występowania wad wrodzonych. U ciężarnych samic szczurów otrzymujących ³H-trawoprost, niewielki poziom radioaktywności oznaczano w płynie owodniowym i w tkankach płodu. Badania wpływu na rozrodczość i rozwój wykazały silny wpływ trawoprostu na utratę płodów, którą obserwowano z dużą częstością u szczurów i myszy (odpowiednio przy stężeniach w osoczu 180 pg/ml i 30 pg/ml) przy ekspozycji od 1,2 do 6 razy większej od narażenia klinicznego (do 25 pg/ml).

Tymolol

Dane uzyskane w badaniach nieklinicznych obejmujących konwencjonalne badania farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i działania rakotwórczego nie ujawniły żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi dotyczące tymololu. Badania toksyczności reprodukcyjnej tymololu wykazały opóźnienie kostnienia u płodów szczurów przy braku niekorzystnego wpływu na rozwój pourodzeniowy (po stosowaniu dawek 7000 razy przekraczających dawkę kliniczną) i zwiększenie resorpcji płodów u królików (po stosowaniu dawek 14000 razy przekraczających dawkę kliniczną).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makroglicerolu hydroksystearynian 40
Sodu chlorek
Glikol propylenowy
Kwas borowy

Mannitol
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Produktu Kivizidiale, krople do oczu, roztwór, nie należy używać dłużej niż 28 dni od pierwszego otwarcia pojemnika wielodawkowego.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

W tekturowym pudełku znajdują się białe pojemniki wielodawkowe z PP o pojemności 5 ml, z pompką (z PP, HDPE, LDPE), cylindrem ciśnieniowym i nakładką z HDPE, zawierające 2,5 ml roztworu do oczu.

Produkt jest dostępny w następujących opakowaniach:
1 lub 3 pojemniki zawierające 2,5 ml roztworu, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24778

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 14.06.2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07.08.2026