

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Travoprost/timolol Olikla 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje travoprostum 40 mikrogramů a timololum 5 mg (jako timololi maleas).  
Jedna kapka obsahuje přibližně travoprostum 1,261 mikrogramu a timololum 0,158 mikrogramu.

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 150 mikrogramů benzalkonium-chloridu a 5 mg glyceromakrogol-40-hydroxystearátu, viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok (oční kapky).  
Čirý, bezbarvý, vodný roztok, prakticky bez viditelných částic.

pH: 5,5–7,0  
Osmolalita: 252–308 mosmol/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Travoprost/timolol Olikla je indikován ke snížení nitroočního tlaku (NOT) u dospělých pacientů trpících glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí, kteří nedostatečně reagují na lokální léčbu betablokátory nebo analoga prostaglandinů (viz bod 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### Použití u dospělých, včetně starších pacientů

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

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

##### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Porucha funkce jater a ledvin*

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

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

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

### Pediatrická populace

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

### Způsob podání

Oční podání.

Pacient má sejmout ochranný přebal až těsně před prvním použitím. Aby se zabránilo kontaminaci hrotu kapátka a roztoku, je třeba dbát na to, aby se hrot kapátka lahvičky nedotkl očního víčka, okolních tkání nebo jiných povrchů.

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

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

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

Pacienti musí být poučeni, aby si před aplikací přípravku Travoprost/timolol Olikla vyjmuli měkké kontaktní čočky a vyčkali po nakažení přípravku 15 minut, než si čočky opět nasadí (viz bod 4.4).

### **4.3 Kontraindikace**

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Systémové účinky

Stejně jako jiné lokálně podávané oční přípravky se i travoprost a timolol absorbují systémově. Vzhledem k beta-adrenergní složce, timololu, se mohou objevit stejné typy kardiovaskulárních, plicních a dalších nežádoucích účinků pozorovaných u léčivých přípravků se systémovými beta-adrenergními blokátory. Incidence nežádoucích účinků po topickém očním podání je nižší než u systémového podání. Opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

#### Srdeční poruchy

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

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

#### Cévní poruchy

Pacienty se závažnou poruchou periferního oběhu (např. s těžkou formou Raynaudovy nemoci nebo s Raynaudovým syndromem) je nutno léčit se zvýšenou opatrností.

### Respirační poruchy

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

Přípravek Travoprost/timolol Olikla je třeba používat s opatrností u pacientů s mírnou či středně závažnou CHOPN a pouze v případech, kdy potenciální přínos léčby převyšuje nad potenciálním rizikem.

### Hypoglykemie/diabetes mellitus

Betablokátorů mají být podávány s opatrností u pacientů s výskytem spontánní hypoglykemie nebo u pacientů s labilním diabetem, protože betablokátorů mohou maskovat známky a příznaky akutní hypoglykemie.

### Svalová slabost

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

### Poruchy rohovky

Oční betablokátorů mohou způsobit suchost očí. Pacienty s onemocněním rohovky je nutno léčit se zvýšenou opatrností.

### Odchlípení choroidey

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

### Další betablokátorů

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

### Chirurgická anestezie

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

### Hyperthyreóza

Betablokátorů mohou také maskovat známky hyperthyreózy.

### Kontakt s kůží

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

### Anafylaktické reakce

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

### Souběžná léčba

Může docházet k interakcím timololu s jinými léčivými přípravky (viz bod 4.5). Používání dvou lokálně podávaných prostaglandinů se nedoporučuje.

### Účinky na oči

Travoprost může postupně měnit barvu oka zvyšováním počtu melanozomů (pigmentových granulí) v melanocytech. Před zahájením léčby musí být pacient informován o možnosti trvalé změny barvy oka. Jednostranná léčba může mít za následek trvalou heterochromii. Dlouhodobé účinky na melanocyty a jejich veškeré účinky nejsou momentálně známy. Ke změně barvy duhovky dochází pomalu a po celé

měsíce nebo roky nemusí být patrná. Změna barvy oka byla pozorována převážně u pacientů s vícebarevnou duhovkou, tj. u modro-hnědých, šedo-hnědých, žluto-hnědých a zeleno-hnědých očí, objevila se však i u pacientů s hnědými očima. V typickém případě se hnědá pigmentace kolem zornice rozšiřuje u postiženého oka směrem k periferii, celá duhovka nebo její části však mohou získat nahnědřejší nádech. Po ukončení léčby nebyl pozorován již žádný vzestup hnědého pigmentu duhovky.

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

U analog prostaglandinu byly pozorovány periorbitální změny a změny víčka zahrnující prohlubování rýhy očního víčka.

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

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

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

Během léčby analogy prostaglandinu  $F_{2\alpha}$  byl hlášen makulární edém. Při používání přípravku Travoprost/timolol Olikla u afakických pacientů, pseudofakických pacientů s trhlinou v zadním pouzdru čočky nebo čočkách přední komory nebo u pacientů se známými rizikovými faktory pro cystoidní makulární edém je třeba postupovat s opatrností.

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

#### Pomocné látky

Travoprost/timolol Olikla obsahuje benzalkonium-chlorid, o kterém se uvádí, že způsobuje podráždění očí, příznaky suchých očí a může ovlivnit slzný film a povrch rohovky. Měl by být používán s opatrností u pacientů se suchým okem a u pacientů, u nichž může být ohrožena rohovka. Pacienti by měli být sledováni v případě dlouhodobého užívání.

Je známo, že benzalkonium-chlorid mění barvu měkkých kontaktních čoček. Je třeba se vyvarovat kontaktu s měkkými kontaktními čočkami. Pacienti musí být poučeni, aby odstranili kontaktní čočky před aplikací přípravku Travoprost/timolol Olikla a počkali nejméně 15 minut po aplikaci před opětovným vložením.

Přípravek Travoprost/timolol Olikla obsahuje glyceromakrogol-40-hydroxystearát 4, který může způsobit kožní reakce.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

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

Je-li oční roztok obsahující betablokátor podáván souběžně s perorálně podávanými blokátory kalciových kanálů, betablokátory, antiarytmiky (včetně amiodaronu), srdečními glykosidy,

parasympatomimetiky nebo guanethidinem, může teoreticky dojít k aditivním účinkům vyvolávajícím hypotenzi a/nebo výraznou bradykardií.

Při používání betablokátorů může dojít k potencionální hypertenzní reakce na náhlé přerušování léčby klonidinem.

Při kombinované léčbě inhibitory CYP2D6 (např. chinidinem, fluoxetinem, paroxetinem) a timololem byly hlášeny projevy zvýšené systémové betablokádě (např. snížení srdeční frekvence, deprese).

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

Léčivé přípravky obsahující betablokátoři mohou zvyšovat hypoglykemický účinek antidiabetik. Betablokátoři mohou maskovat známky a příznaky hypoglykemie (viz bod 4.4).

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

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

##### Těhotenství

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

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

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

Přípravek Travoprost/timolol Olikla se nemá v těhotenství používat, není-li to jednoznačně nezbytné. Opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

##### Kojení

Není známo, zda se travoprost z očních kapek vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování travoprostu a jeho metabolitů do mateřského mléka. Timolol se vylučuje do mateřského mléka a může vyvolat závažné nežádoucí reakce u kojence. Není však pravděpodobné, že by po terapeutických dávkách timololu v očních kapkách bylo v mateřském mléce přítomno dostatečné množství, které by mohlo způsobit klinické příznaky betablokádě u kojence. Opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

Používání přípravku Travoprost/timolol Olikla kojícími ženami se nedoporučuje.

##### Fertilita

Nejsou k dispozici žádná data o vlivu kombinace travoprost/timolol 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml ve formě očních kapek na lidskou fertilitu. Studie na zvířatech neukázaly žádný vliv travoprostu nebo timololu na fertilitu při dávkách 250krát vyšších, než je maximální doporučená oční dávka pro člověka.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Travoprost/timolol Olikla nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Stejně jako při používání jiných očních kapek se může vyskytnout dočasně rozmazané vidění nebo jiné poruchy vidění. Pokud se po aplikaci přípravku objeví rozmazané vidění, musí pacient vyčkat, dokud se vidění neprojasní, a teprve potom může řídit nebo pracovat se stroji.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

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

##### Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

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

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí reakce</b>
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita
Psychiatrické poruchy	Vzácné	Nervozita
	Není známo	Deprese
Poruchy nervového systému	Méně časté	Závratě, bolest hlavy
	Není známo	Cerebrovaskulární příhoda, synkopa, parestezie
Poruchy oka	Velmi časté	Oční hyperemie
	Časté	Keratitis punctata, bolest oka, porucha zraku, rozmazané vidění, suché oko, svědění oka, oční diskomfort, podráždění oka
	Méně časté	Keratitida, iritida, konjunktivitida, zánět v přední oční komoře, blefaritida, fotofobie, snížení zrakové ostrosti, astenopie, edém oka, zvýšené slzení, erytém očního víčka, růst očních řas, oční alergie, edém spojivek, edém očního víčka
	Vzácné	Eroze rohovky, meibomianitida, konjunktivální krvácení, tvorba krust na okraji víček, trichiáza, distichiáza
	Není známo	Makulární edém, ptóza očního víčka, prohloubení záhybu očního víčka
Srdeční poruchy	Méně časté	Bradykardie
	Vzácné	Arytmie, nepravidelná srdeční akce
	Není známo	Srdeční selhání, tachykardie, bolest na hrudi, palpitate
Cévní poruchy	Méně časté	Hypertenze, hypotenze
	Není známo	Periferní edém
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Dyspnoe, zatékání hlenu z nosní dutiny do hltanu
	Vzácné	Dysfonie, bronchospasmus, kašel, podráždění hrdla, bolest v orofaryngeální oblasti, nazální diskomfort
	Není známo	Astma

Gastrointestinální poruchy	Není známo	Dysgeuzie
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Zvýšení koncentrace alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Kontaktní dermatitida, hypertrichóza
	Vzácné	Kopřivka, změna barvy kůže, alopecie, hyperpigmentace kůže (periokulární)
	Není známo	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Vzácné	Bolest končetin
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	Chromaturie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Vzácné	Žízeň, únava

Další nežádoucí účinky se vyskytly u jedné z léčivých látek přípravku a mohou se vyskytnout také u přípravku Travoprost/timolol Olikla:

#### Travoprost

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Preferované termíny dle MedDRA</b>
Poruchy oka	Uveitida, onemocnění spojivky, konjunktivální folikuly, hyperpigmentace duhovky
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Olupování kůže

#### Timolol

Stejně jako ostatní topicky aplikované oční léčivé přípravky se i timolol vstřebává do systémového oběhu. To může způsobit nežádoucí účinky podobné těm, které jsou pozorovány u systémových betablokátorů. Uváděné nežádoucí účinky zahrnují reakce pozorované u třídy očních betablokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků po topickém očním podání je nižší než u systémového podání. Opatření ke snížení systémové absorpce viz bod 4.2.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Preferované termíny dle MedDRA</b>
Poruchy imunitního systému	Systémové alergické reakce zahrnující angioedém, kopřivku, lokalizovanou a generalizovanou vyrážku, svědění, anafylaxi
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	Insomnie, noční můry, ztráta paměti
Poruchy nervového systému	Mozková ischemie, zhoršení známek a příznaků onemocnění myasthenia gravis
Poruchy oka	Známky a příznaky podráždění očí (např. pálení, bodání, svědění, slzení, zarudnutí), odchlípení choroidey po filtračním výkonu (viz bod 4.4), snížená citlivost rohovky, diplopie
Srdeční poruchy	Bolest na hrudi, palpitace, edém, městnavé srdeční selhání, atrioventrikulární blokáda, srdeční zástava
Cévní poruchy	Raynaudův fenomén, studené ruce a nohy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bronchospasmus (hlavně u pacientů s dřívějším výskytem bronchospastického onemocnění)

Gastrointestinální poruchy	Dysgeuzie, nauzea, dyspepsie, průjem, sucho v ústech, bolest břicha, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Psoriaziformní vyrážka nebo exacerbace psoriázy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Sexuální dysfunkce, snížené libido
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie

### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
 Šrobárova 48  
 100 41 Praha 10  
 Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Není pravděpodobné lokální předávkování přípravkem Travoprost/timolol Olikla nebo spojení s toxicitou.

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

Dojde-li k předávkování přípravkem Travoprost/timolol Olikla, má být léčba symptomatická a podpůrná. Timolol se nedá snadno dialyzovat.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### **Mechanismus účinku**

Přípravek Travoprost/timolol Olikla obsahuje dvě léčivé látky travoprost a timolol-maleinát. Tyto dvě složky snižují nitrooční tlak vzájemně se doplňujícím mechanismem účinku a kombinovaný výsledek vede k většímu snížení nitroočního tlaku ve srovnání se samotnými látkami.

Travoprost, analog prostaglandinu  $F_{2\alpha}$ , je úplným agonistou, jenž je vysoce selektivní a má vysokou afinitu k receptoru prostaglandinu FP, a jenž snižuje nitrooční tlak zvýšením odtoku komorové vody přes trabekulární síť a uveosklerální cesty. Snížení nitroočního tlaku u člověka nastupuje zhruba 2 hodiny po podání a maximálního účinku je dosaženo po 12 hodinách. Výrazné snížení nitroočního tlaku lze udržet po dobu, přesahující u jedné dávky 24 hodin.

Timolol je neselektivní betablokátor bez podstatné sympatomimetické aktivity, timolol nemá přímý tlumivý účinek na myokard ani účinek stabilizující membrány. Studie tonografie a fluorometrie u člověka udávají, že jeho převládající účinek je spojen se snížením tvorby komorové vody a s mírným zvýšením schopnosti odtoku.

#### **Sekundární farmakologie**



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

### Farmakodynamické účinky

#### Klinické účinky

Ve dvanáctiměsíční kontrolované klinické studii s pacienty trpícími glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí a s průměrným nitroočním tlakem na počátku studie 25–27 mm Hg činil průměrný účinek na snížení nitroočního tlaku kombinace travoprostu/timololu 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml podávaného jednou denně ráno, 8–10 mm Hg. Ve všech časových bodech při všech návštěvách bylo prokázáno, že kombinace travoprost/timolol nevykazovala při průměrném snížení nitroočního tlaku horší výsledky než kombinace latanoprost 50 mikrogramů/ml + timolol 5 mg/ml.

V tříměsíční kontrolované klinické studii s pacienty s glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí a průměrným nitroočním tlakem na počátku studie 27–30 mm Hg byl průměrný účinek na snížení nitroočního tlaku kombinace travoprostu/timololu, dávkovaného jednou denně ráno, 9–12 mm Hg a byl až o 2 mm Hg vyšší než účinek travoprostu 40 mikrogramů/ml, dávkovaného jednou denně večer a o 2–3 mm Hg vyšší než účinek timololu 5 mg/ml, dávkovaného dvakrát denně. Statisticky lepší snížení ranního průměrného nitroočního tlaku (8 hodin ráno–24 hodin po poslední dávce travoprost/timolol 40 mikrogramů/ml + 5 mg/ml) bylo pozorováno i ve srovnání s travoprostem při všech návštěvách po celou dobu studie.

Ve dvou tříměsíčních kontrolovaných klinických studiích s pacienty s glaukomem s otevřeným úhlem nebo s oční hypertenzí a průměrným nitroočním tlakem na počátku studie 23 až 26 mm Hg byl průměrný účinek na snížení nitroočního tlaku kombinace travoprost/timolol, dávkovaného jednou denně ráno, 7 až 9 mm Hg. Průměrné hodnoty snížení nitroočního tlaku nebyly horší, ačkoliv byly numericky nižší než hodnoty, dosažené souběžnou terapií travoprostem 40 mikrogramů/ml, podávaným jednou denně večer a timololem 5 mg/ml podávaným jednou denně ráno.

Při šestitýdenní kontrolované klinické studii došlo u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem nebo oční hypertenzí a průměrným nitroočním tlakem 24–26 mm Hg při podávání jednou denně (ráno) kombinace travoprostu/timololu s konzervační látkou poly(kvadium-chlorid) ke snížení tlaku o 8 mm Hg, což byla hodnota ekvivalentní účinku kombinace travoprostu/timololu (s konzervační látkou benzalkonium-chlorid).

Kritéria pro zařazení pacientů do studie byla ve všech studiích společná s výjimkou kritérií pro zařazení spojených s nitroočním tlakem a reakce na předchozí léčbu NOT. Klinický vývoj kombinace travoprost/timolol zahrnoval pacienty neléčené i léčené. Nedostatečná reakce na monoterapii nebyla kritériem pro zařazení.

Stávající data signalizují, že večerní podávání může mít jisté výhody, co se týče snížení nitroočního tlaku. Při doporučování ranního nebo večerního podávání je třeba přihlídnout k tomu, jak je to pro pacienta výhodnější a při kterém podávání je pravděpodobnější lepší dodržování léčebného režimu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

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

### Distribuce

Volnou kyselinu travoprostovou lze měřit v komorové vodě u zvířat v průběhu několika prvních hodin a u člověka v plazmě pouze během první hodiny po podání kombinace travoprost/timolol do oka.

Timolol lze měřit v lidské komorové vodě po podání timololu do oka a v plazmě až po 12 hodinách od podání kombinace travoprost/timolol do oka.

### Biotransformace

Metabolismus je hlavní cestou eliminace jak travoprostu, tak účinné volné kyseliny. Systémové metabolické cesty jsou souběžné s cestami endogenního prostaglandinu F<sub>2α</sub>, jež jsou charakterizovány redukcí dvojité vazby 13-14, oxidací 15-hydroxylylu a β-oxidativním štěpením řetězce v horní části.

Timolol je metabolizován dvěma cestami. Jedna cesta zahrnuje ethanolaminový postranní řetězec na thiadiazolovém řetězci a druhá ethanolový postranní řetězec na morfolinovém dusíku a druhý podobný postranní řetězec s karbonylovou skupinou přiléhající k dusíku. Poločas timololu t<sub>1/2</sub> v plazmě je 4 hodiny po podání kombinace travoprost/timolol do oka.

### Eliminace

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

U opic bylo prokázáno, že podávání kombinace travoprost/timolol dvakrát denně rozšiřuje oční štěrbinu a zvyšuje pigmentaci duhovky, podobně jako to bylo zaznamenáno při očním podání prostanoidů.

### Travoprost

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

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

### Timolol

Data z jiných než klinických studií neodhalila žádné zvláštní riziko pro člověka u timololu na základě konvenčních studií farmakologie bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu. Studie reprodukční toxicity timololu prokázaly opožděnou osifikaci plodu potkanů bez nežádoucích účinků na postnatální vývoj (při 7 000násobku klinické dávky) a zvýšenou fetální resorpci u králíků (při 14 000násobku klinické dávky).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Roztok benzalkonium-chloridu  
Glyceromakrogol-40-hydroxystearát  
Trometamol  
Dinatrium-edetát  
Kyselina boritá (E 284)  
Mannitol (E 421)

Hydroxid sodný (pro úpravu pH)  
Voda pro injekci

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Po prvním otevření zlikvidujte do 4 týdnů.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte lahvičku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Polypropylenová 5ml lahvička s bezbarvým LDPE kapátkem a s bílým neprůhledným HDPE/LDPE víčkem garantujícím neporušenost obalu. Každá lahvička je vložena do sáčku. Jedna lahvička obsahuje 2,5 ml roztoku.

Jedno 2,5ml balení obsahuje přibližně 77 kapek.

Velikost balení: 1, 3 nebo 6 lahviček.

Na trhu nemusejí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CZ Pharma s.r.o., Náměstí Smiřických 42, 281 63 Kostelec nad Černými lesy, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

Reg. č.: 64/329/17-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 12. 12. 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

12. 12. 2018