

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Travoprost/timolol Olikla 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 40 mikrogramov travoprostu a 5 mg timololu (vo forme maleátu).
Jedna kvapka obsahuje približne 1,261 mikrogramov travoprostu a 0,158 miligramov timololu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jeden ml roztoku obsahuje 150 mikrogramov benzalkónium-chloridu a 5 mg makrogol-glycerol-hydroxystearátu 40, pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky (očné kvapky).
Číry, bezfarebný vodný roztok, prakticky bez častíc.

pH: 5,5 – 7,0

Osmolalita: 252 – 308 mOsmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Travoprost/timolol Olikla je indikovaný na zníženie vnútroočného tlaku (VOT) u dospelých pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo s očnou hypertenziou, ktorí nedostatočne odpovedajú na lokálne betablokátory alebo prostaglandínové analógy (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Použitie u dospelých, vrátane starších osôb

Dávka je jedna kvapka Travoprost/timololu Olikla do spojovkového vaku postihnutého oka (očí) raz denne ráno alebo večer. Má sa podávať každý deň v rovnakom čase.

Ak sa dávka vynechá, v liečbe sa má pokračovať nasledujúcou dávkou podľa plánu. Dávka nemá prekročiť jednu kvapku do postihnutého oka (očí) denne.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene a obličiek

Neuskutočnili sa žiadne štúdie s očnými kvapkami travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml alebo s očnými kvapkami timololu 5 mg/ml u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

Travoprost bol skúšaný u pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie pečene a u pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu až 14 ml/min). U týchto pacientov nebola potrebná úprava dávkovania.

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek pravdepodobne nie je potrebná úprava dávkovania Travoprost/timololu Olikla (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť očných kvapiek travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Podanie do oka.

Pacient má odstrániť vonkajší ochranný obal až bezprostredne pred prvým použitím. Na zabránenie kontaminácie hrotu kvapkadla a roztoku je potrebné dbať na to, aby sa zabránilo dotyku hrotu kvapkadla fľaše s očnými viečkami, okolitými oblasťami alebo inými povrchmi.

Keď je použitá nazolakrimálna oklúzia alebo privretie očných viečok v trvaní 2 minút, systémová absorpcia je znížená. To môže spôsobiť zníženie systémových vedľajších účinkov a zvýšenie lokálnej aktivity (pozri časť 4.4).

Ak sa používa viac ako jeden lokálny očný liek, lieky sa musia podávať oddelene s odstupom najmenej 5 minút (pozri časť 4.5).

Ak sa iný očný antiglaukomatózny liek nahrádza Travoprost/timololom Olikla, je potrebné ukončiť podávanie predchádzajúceho lieku a nasledujúci deň začať s Travoprost/timololom Olikla.

Pacienti musia byť poučení, aby si pred aplikáciou Travoprost/timololu Olikla odstránili mäkké kontaktné šošovky a po podaní dávky počkali 15 minút pred ich opätovným vložením (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na iné betablokátory.
- Reaktívne ochorenie dýchacích ciest vrátane bronchiálnej astmy alebo anamnéza bronchiálnej astmy, závažná chronická obštrukčná choroba pľúc.
- Sínusová bradykardia, syndróm chorého uzla, vrátane sinoatriálnej blokády, druhý alebo tretí stupeň atriioventrikulárneho bloku nekontrolovaného kardiostimulátorom. Zjavné zlyhávajúce srdca, kardiogénny šok.
- Závažná alergická rinitída a dystrofia rohovky.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Systémové účinky

Podobne ako iné lokálne aplikované očné činidlá, travoprost a timolol sa absorbujú systémovo. V dôsledku beta-adrenergnej zložky, timololu, sa môžu vyskytovať rovnaké typy kardiovaskulárnych, pulmonálnych a iných nežiaducich reakcií pozorovaných pri použití systémových beta-adrenergických liečiv. Výskyt systémových nežiaducich reakcií lieku po lokálnom očnom podaní je nižší ako pri systémovom podaní. Pre informácie ako znížiť systémovú absorpciu, pozri časť 4.2.

Ochorenia srdca

U pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami (napr. ischemická choroba srdca, Prinzmetalova angína a srdcové zlyhanie) a hypotenziou sa má liečba betablokátormi kriticky zhodnotiť a má sa zvážiť liečba inými liečivami. U pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami sa majú sledovať prejavy zhoršenia týchto ochorení a nežiaduce reakcie.

Vzhľadom na ich negatívny účinok na čas vedenia, je potrebné podávať betablokátory s opatrnosťou u pacientov s prvým stupňom srdcovej blokády.

Cievne ochorenia

Pacienti so závažnými periférnymi cirkulačnými poruchami/ochoreniami (t.j. závažné formy Raynaudovej choroby alebo Raynaudovho syndrómu) majú byť liečení s opatrnosťou.

Respiračné ochorenia

Respiračné reakcie vrátane smrti v dôsledku bronchospazmu u pacientov s astmou boli hlásené po podaní niektorých oftalmických betablokátorov.

Travoprost/timolol Olikla sa má používať s opatrnosťou u pacientov s miernou/stredne závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) a len vtedy, ak potenciálny prínos prevažuje nad potenciálnym rizikom.

Hypoglykémia/diabetes

Betablokátory sa majú podávať s opatrnosťou pacientom, u ktorých sa vyskytujú spontánne hypoglykémie alebo pacientom s labilným diabetom, pretože betablokátory môžu maskovať prejavy a symptómy akútnej hypoglykémie.

Svalová slabosť

Pri podávaní beta-adrenergických blokátorov bolo hlásené zosilnenie svalovej slabosti konzistentné s určitými myastenickými príznakmi (napr. diplopia, ptóza a celková slabosť).

Ochorenia rohovky

Oftalmické betablokátory môžu vyvolať suchosť očí. Pacienti s ochoreniami rohovky majú byť liečení s opatrnosťou.

Odlúpenie cievovky

Odlúpenie cievovky bolo hlásené pri podaní vodnej supresívnej terapie (napr. timolol, acetazolamid) po filtračných procedúrach.

Iné betablokátory

Účinok na vnútroočný tlak alebo známe účinky systémovej betablokády sa môžu zosilniť, keď je timolol podávaný pacientom, ktorí už dostávajú iný systémový betablokátor. Odozva týchto pacientov sa má starostlivo sledovať. Použitie dvoch lokálnych beta-adrenergických blokátorov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Chirurgická anestézia

Betablokujúce oftalmologické prípravky môžu blokovať systémové beta-agonické účinky, napr. arenalínu. Anestéziológ má byť informovaný, ak pacient dostáva timolol.

Hypertyreóza

Betablokátory môžu maskovať prejavy hypertyreózy.

Kontakt s pokožkou

Prostaglandíny a prostaglandínové analógy sú biologicky účinné látky, ktoré môžu byť absorbované cez pokožku. Ženy, ktoré sú tehotné alebo sa snažia otehotniť, majú prijať vhodné opatrenia, aby zabránili priamemu vystaveniu sa obsahu fľaše. V prípade kontaktu s významnou časťou obsahu fľaše okamžite dôkladne opláchnite postihnuté miesto.

Anafylaktické reakcie

Pri používaní betablokátorov pacienti s anamnézou atopie alebo s anamnézou závažnej anafylaktickej reakcie na rozmanité alergény môžu byť reaktívnejší na opakovanú expozíciu takýmto alergénom a nemusia odpovedať na zvyčajné dávky adrenalínu použité na liečbu anafylaktických reakcií.

Súbežná liečba

Môžu sa vyskytnúť interakcie timololu s inými liekmi (pozri časť 4.5).

Použitie dvoch lokálnych prostaglandínov sa neodporúča.

Účinky na oko

Travoprost môže postupne meniť farbu očí zvýšením počtu melanozómov (pigmentové granule) v melanocytoch. Pred začatím liečby musia byť pacienti informovaní o možnosti trvalej zmeny farby očí. Jednostranná liečba môže mať za následok trvalú heterochrómiu. Dlhodobé účinky na melanocyty a ich následky nie sú v súčasnosti známe. Zmeny sfarbenia dúhovky nastávajú pomaly a nemusia byť badateľné mesiace alebo roky. Zmena farby očí sa pozorovala predovšetkým u pacientov so zmiešané sfarbenými dúhovkami, t.j. modro-hnedými, šedo-hnedými, žltó-hnedými a zeleno-hnedými; avšak pozorovala sa tiež u pacientov s hnedými očami. V typickom prípade sa hnedá pigmentácia okolo zrenice koncentricky rozširuje smerom k okraju postihnutých očí, avšak celá dúhovka alebo jej časti môžu viac zhnednúť. Po skončení terapie sa nepozorovalo ďalšie zvyšovanie hnedého pigmentu dúhovky.

V kontrolovaných klinických skúšaniach bolo v súvislosti s používaním travoprostu hlásené periorbitálne stmavnutie a/alebo stmavnutie pokožky očných viečok.

Pri analógoch prostaglandínu boli pozorované periorbitálne zmeny a zmeny na očnom viečku vrátane prehlbovania záhybu na očnom viečku.

Travoprost môže postupne meniť očné riasy v liečenom oku (očiach); tieto zmeny sa pozorovali u približne polovice pacientov v klinických skúšaniach a zahŕňali: zväčšenie dĺžky, hrúbky, zvýšenie pigmentácie a/alebo počtu očných rias. Mechanizmus zmeny očných rias a ich dlhodobé následky nie sú v súčasnosti známe.

V štúdiách na opiciach bolo preukázané, že travoprost spôsobuje mierne zväčšenie očnej štrbiny. Tento účinok sa však nepozoroval počas klinických skúšaní a považuje sa za druho špecifický.

Nie sú žiadne skúsenosti s očnými kvapkami travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml pri zápalových očných stavoch; ani pri neovaskulárnom glaukóme, pri glaukóme s uzavretým uhlom, pri glaukóme s úzkym uhlom alebo pri vrodennom glaukóme a sú len obmedzené skúsenosti pri tyroidnom očnom ochorení, pri glaukóme s otvoreným uhlom u pseudofakických pacientov a pri pigmentovom alebo pseudoexfoliačnom glaukóme.

Počas liečby analógom prostaglandínu F_{2α} bol hlásený výskyt makulárneho edému. Odporúča sa opatrnosť pri používaní Travoprost/timololu Olikla u afakických pacientov, pseudofakických pacientov s natrhnutým zadným puzdrom šošovky alebo šošovkami prednej komory alebo u pacientov so známymi rizikovými faktormi pre cystoidný makulárny edém.

U pacientov so známou predispozíciou rizikových faktorov pre iritídu/uveitídu a u pacientov s aktívnym vnútroočným zápalom sa Travoprost/timolol Olikla má používať s opatrnosťou.

Pomocné látky

Travoprost/timolol Olikla obsahuje benzalkónium-chlorid, o ktorom bolo hlásené, že spôsobuje podráždenie oka, symptómy suchých očí a môže ovplyvniť slzný film a povrch rohovky. U pacientov so suchými očami a u pacientov, ktorých rohovka môže byť poškodená, sa má používať s opatrnosťou. Pacienti majú byť monitorovaní v prípade dlhodobého používania.

O benzalkónium-chloride je známe, že odfarbuje mäkké kontaktné šošovky. Musí sa zabrániť jeho kontaktu s mäkkými kontaktnými šošovkami. Pacienti musia byť poučení, aby si pred aplikáciou Travoprost/timololu Olikla vybrali kontaktné šošovky a počkali po instilácii najmenej 15 minút pred ich opätovným vložením.

Travoprost/timolol Olikla obsahuje makrogol-glycerol-hydroxystearát 40, ktorý môže spôsobiť kožné reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Špecifické interakčné štúdie s travoprostom alebo timololom sa neuskutočnili.

Existuje možnosť aditívnych účinkov vedúcich k hypotenzii a/alebo výraznej bradykardii pri podávaní očnému roztoku betablokátora súbežne s perorálnymi blokátormi kalciových kanálov, beta-adrenergnými blokátormi, antiarytmikami (vrátane amiodarónu), kardioglykozidmi, parasympatomimetikami alebo guanetidínom.

Hypertenzívna reakcia na náhle ukončenie liečby klonidínom môže byť pri užívaní betablokátorov zosilnená.

Počas kombinovanej liečby inhibítormi CYP2D6 (napr. chinidín, fluoxetín, paroxetín) a timololom bola hlásená zosilnená systémová betablokáda (napr. znížená srdcová frekvencia, depresia).

Príležitostne bola hlásená mydriáza spôsobená súbežným užívaním oftalmických betablokátorov a adrenalínu (epinefrínu).

Betablokátory môžu zvýšiť hypoglykemický účinok antidiabetík. Betablokátory môžu maskovať prejavy a symptómy hypoglykémie (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy s možnosťou otehotnenia/antikoncepcia

Travoprost/timolol Olikla nesmú používať ženy vo fertilnom veku/s možnosťou otehotnenia, pokiaľ nie sú prijaté primerané antikoncepcné opatrenia (pozri časť 5.3).

Gravidita

Travoprost vykazuje škodlivé farmakologické účinky na graviditu a/alebo plod/novonarodené dieťa.

Nie sú k dispozícii žiadne alebo iba obmedzené množstvá údajov o podávaní očných kvapiek travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml alebo jej jednotlivých zložiek u tehotných žien. Timolol sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je absolútne nevyhnutné.

Epidemiologické štúdie neodhalili malformačné účinky, ale preukázali riziko retardácie intrauterinného rastu, ak sa betablokátory podávali perorálne. Navyše, prejavy a symptómy betablokády (napr. bradykardia, hypotenzia, respiračná tieseň a hypoglykémia) sa pozorovali u novorodencov, ak sa betablokátory podávali až do pôrodu. Ak sa Travoprost/timolol Olikla podáva až do pôrodu, novorodenca je potrebné počas prvých dní života starostlivo sledovať.

Travoprost/timolol Olikla sa nemá používať počas gravidity, ak to nie je absolútne nevyhnutné. Pre informácie ako znížiť systémovú absorpciu, pozri časť 4.2.

Dojčenie

Nie je známe, či sa travoprost v očných kvapkách vylučuje do materského mlieka u ľudí. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie travoprostu a metabolitov do materského mlieka. Timolol je vylučovaný do materského mlieka a má potenciál spôsobiť závažné nežiaduce reakcie u dojčeného dieťaťa. Avšak nie je pravdepodobné, že by pri terapeutických dávkach timololu v očných kvapkách boli v materskom mlieku prítomné množstvá dostatočné na vyvolanie klinických symptómov betablokády u dojčeného dieťaťa. Pre informácie ako znížiť systémovú absorpciu, pozri časť 4.2. Použitie Travoprost/timololu Olikla sa dojčiacim ženám neodporúča.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch očných kvapiek travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml na fertilitu u človeka. Štúdie na zvieratách nepreukázali účinok travoprostu na fertilitu ani pri dávkach 75-násobku maximálnej odporúčanej očnej dávky pre ľudí, zatiaľ čo pri tejto dávke nebol zaznamenaný žiadny relevantný účinok timololu.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Travoprost/timolol Olikla má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Tak ako pri akýchkoľvek iných očných kvapkách, môže sa objaviť dočasne rozmazané videnie alebo iné vizuálne poruchy. Ak sa po instilácii objaví rozmazané videnie, pacient musí pred vedením motorového vozidla alebo obsluhovaním strojov počkať, pokiaľ sa mu zrak vyjasní. Travoprost/timolol Olikla môže tiež spôsobiť halucinácie, závrat, nervozitu a/alebo únavu (pozri časť 4.8), čo môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť poučení, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa tieto príznaky vyskytnú.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách zahŕňajúcich 2 170 pacientov liečených očnými kvapkami travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml bola v súvislosti s liečbou najčastejšie uvádzanou nežiaducou reakciou očná hyperémia (12,0 %).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke nižšie boli pozorované v klinických štúdiách alebo zo skúseností po uvedení lieku na trh. Sú zoradené podľa systémových tried orgánov a klasifikované podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) alebo neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každého zoskupenia frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Systémová trieda orgánov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému	Menej časté	precitlivenosť
Psychické poruchy	Zriedkavé	nervozita
	Neznáme	halucinácie*, depresia
Poruchy nervového systému	Menej časté	závrat, bolesť hlavy
	Neznáme	mozgovo-cievna príhoda, synkopa, parestézia
Poruchy oka	Veľmi časté	očná hyperémia
	Časté	bodkovitá keratitída, bolesť očí, poruchy videnia, rozmazané videnie, suché oko, očný pruritus, očný diskomfort, podráždenie oka
	Menej časté	keratitída, iritída, konjunktivitída, zápal prednej očnej komory, blefaritída, fotofóbia, znížená zraková ostrosť, astenopia, opuch oka, zvýšené slzenie, erytém očného viečka, rast očných rias, očná alergia, konjunktiválny edém, edém očného viečka
	Zriedkavé	erózia rohovky, meibomianitída, krvácanie do spojovky, chrastavenie okraja očného viečka, trichiáza, distichiáza
	Neznáme	makulárny edém, ptóza očného viečka, prehĺbené ryhy očného viečka, hyperpigmentácia dúhovky, poruchy rohovky
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	bradykardia
	Zriedkavé	arytmia, nepravidelná srdcová frekvencia
	Neznáme	zlyhanie srdca, tachykardia, bolesť na hrudníku, palpitácie
Poruchy ciev	Menej časté	hypertenzia, hypotenzia
	Neznáme	periférny edém
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	dyspnoe, postnazálne kvapkanie
	Zriedkavé	dysfónia, bronchospazmus, kašeľ, podráždenie

		hrdla, orofaryngálna bolesť, nosný diskomfort
	Neznáme	astma
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neznáme	dysgeuzia
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé	zvýšená alanín-aminotransferáza, zvýšená aspartát-aminotransferáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	kontaktná dermatitída, hypertrichóza, hyperpigmentácia kože (periokulárna)
	Zriedkavé	urtikária, zmena sfarbenia kože, alopecia
	Neznáme	vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Zriedkavé	bolesť v končatinách
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé	chromatúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Zriedkavé	smäd, únava

* nežiaduce reakcie pozorované pri použití timololu

Ďalšie nežiaduce reakcie sa vyskytli pri jednom z liečiv a môžu sa potenciálne vyskytnúť tiež s Travoprost/timololom Olikla:

Travoprost

Systémová trieda orgánov	Nežiaduce reakcie podľa MedDRA
Poruchy imunitného systému	sezónna alergia
Psychické poruchy	úzkosť, nespavosť
Poruchy oka	uveitída, konjunktiválne folikuly, výtok z oka, periorbitálny edém, svrbenie očných viečok, ektropium, katarakta, iridocyklitída, očný herpes simplex, zápal oka, fotopsia, ekzém viečok, videnie svetelného prstenca, hypoestézia oka, pigmentácia prednej komory, mydriáza, hyperpigmentácia rias, zhrubnutie rias, porucha zorného poľa
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo, tinitus
Poruchy ciev	pokles diastolického krvného tlaku, zvýšený systolický krvný tlak
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	zhoršenie astmy, alergická rinitída, epistaxa, porucha dýchania, nazálna kongescia, sucho v nose
Poruchy gastrointestinálneho traktu	reaktívacia peptického vredu, porucha trávenia, diareja, zápcha, sucho v ústach, bolesť brucha, nauzea, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	olupovanie pokožky, abnormálna textúra ochlpenia, alergická dermatitída, zmeny farby ochlpenia, madaróza, svrbenie, abnormálny rast ochlpenia, erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	muskuloskeletálna bolesť, artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest	dyzúria, inkontinencia moču
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšený prostatický špecifický antigén

Timolol

Tak ako iné lokálne podávané oftalmologické lieky, aj timolol je absorbovaný do systémovej cirkulácie. To môže spôsobiť podobné nežiaduce účinky, aké sú pozorované pri systémových betablokátoroch. Ďalšie nežiaduce účinky uvedené v zozname zahŕňajú reakcie pozorované v skupine oftalmologických betablokátorov. Výskyt systémových nežiaducich reakcií lieku po lokálnom oftalmologickom podaní je nižší než pri systémovom podávaní. Pre informácie ako znížiť systémovú absorpciu, pozri časť 4.2.

Systémová trieda orgánov	Nežiaduce reakcie podľa MedDRA
Poruchy imunitného systému	systémové alergické reakcie vrátane angioedému, urtikária, lokalizovaná a generalizovaná vyrážka, pruritus, anafylaxia
Poruchy metabolizmu a výživy	hypoglykémia
Psychické poruchy	halucinácie, insomnia, nočné mory, strata pamäte
Poruchy nervového systému	cerebrálna ischémia, zhoršenie príznakov a symptómov myastenien gravis
Poruchy oka	prejavy a symptómy podráždenia oka (napr. pálenie, pichanie, svrbenie, slzenie, začervenanie), odlúpenie cievkovky po filtračnej chirurgii (pozri časť 4.4), znížená korneálna senzitivita, diplopia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	edém, kongestívne zlyhanie srdca, atrioventrikulárny blok, zástava srdca
Poruchy ciev	Raynaudov fenomén, studené ruky a nohy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, dyspepsia, hnačka, suché ústa, bolesti brucha, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	psoriáziformná vyrážka alebo exacerbácia psoriázy
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	sexuálna dysfunkcia, znížené libido
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Je nepravdepodobné, aby došlo k lokálnemu predávkovaniu Travoprost/timololom Olikla alebo, aby takéto predávkovanie bolo spojené s toxicitou.

V prípade náhodného požitia, prejavmi predávkovania zo systémovej betablokády sú bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus a srdcové zlyhanie.

V prípade predávkovania Travoprost/timololom Olikla má byť liečba symptomatická a podporná. Timolol sa nedialyzuje ľahko.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologiká, Antiglaukomatiká a miotiká, ATC kód: S01ED51.

Mechanizmus účinku

Travoprost/timolol Olikla obsahuje dve liečivá: travoprost a timolólium-hydrogenmaleát. Tieto dve zložky znižujú vnútroočný tlak vplyvom komplementárneho mechanizmu účinku a kombinovaný účinok má za následok ďalšie zníženie VOT, v porovnaní s jednou alebo druhou zložčinou samostatne.

Travoprost, analóg prostaglandínu $F_{2\alpha}$, je komplexný agonista, ktorý je vysoko selektívny a má vysokú afinitu pre prostaglandínový FP receptor a znižuje vnútroočný tlak zvýšením odtoku

komorového moku trabekulárnou trávčinou a uveosklerálnej cestou. Zníženie VOT u človeka začína v rozpätí približne 2 hodín po podaní a maximálny účinok sa dosiahne po 12 hodinách. Významné zníženie vnútroočného tlaku sa môže udržiavať počas obdobia prevyšujúceho 24 hodín s jednou dávkou.

Timolol je neselektívny adrenergný blokátor, ktorý nemá vlastnú sympatomimetickú, priamu myokardiálnu tlmiaču alebo membránu-stabilizujúcu aktivitu. Štúdie tonografie a fluórofotometrie u človeka poukazujú na to, že jeho predominantný účinok súvisí so znížením tvorby komorového moku a s miernym zvýšením možnosti odtoku.

Sekundárna farmakológia

Travoprost významne zvyšoval prietok krvi hlavou optického nervu u králikov po 7 dňoch lokálneho očného podávania (1,4 mikrogramov, raz denne).

Farmakodynamické účinky

Klinické účinky

V dvanásťmesačnej kontrolovanej klinickej štúdii u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo očnou hypertenziou a východiskovou hodnotou priemerného VOT 25 až 27 mmHg, účinok očných kvapiek travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml podávanej raz denne ráno na zníženie priemerného VOT bol 8 až 10 mmHg. Travoprost/timolol 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml v porovnaní s latanoprostom 50 mikrogramov/ml + timololom 5 mg/ml nevykazoval horšie výsledky pri znížení priemerného VOT vo všetkých časových úsekoch pri všetkých vyšetreniach.

V trojmesačnej kontrolovanej klinickej štúdii u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo očnou hypertenziou avýchodiskovou hodnotou priemerného VOT 27 až 30 mmHg, účinok očných kvapiek travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml podávanej raz denne ráno na zníženie priemerného VOT bol 9 až 12 mmHg a bol až o 2 mmHg vyšší ako pre travoprost 40 mikrogramov/ml podávaný raz denne večer a o 2 až 3 mmHg vyšší ako pre timolol 5 mg/ml podávaný dva razy denne. Štatisticky lepšie zníženie ranného priemerného VOT (8 hodín ráno – 24 hodín po poslednej dávke očných kvapiek travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml) sa pozorovalo v porovnaní s travoprostom pri všetkých vyšetreniach v priebehu celej tejto štúdie.

V dvoch trojmesačných kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo očnou hypertenziou avýchodiskovou hodnotou priemerného VOT 23 až 26 mmHg, účinok očných kvapiek travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml podávanej raz denne ráno na zníženie priemerného VOT bol 7 až 9 mmHg. Zníženie priemerného VOT nebolo horšie, hoci číselne nižšie v porovnaní s tými, aké sa dosiahli pri sprievodnej terapii s travoprostom 40 mikrogramov/ml, podávaným raz denne večer a timololom 5 mg/ml, podávaným raz denne ráno.

V 6-týždňovej kontrolovanej klinickej štúdii u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom alebo očnou hypertenziou a východiskovou hodnotou priemerného VOT 24 až 26 mmHg, účinok očných kvapiek travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml (s konzervačnou látkou polykvaternium-1) podávanej raz denne ráno na zníženie priemerného VOT bol 8 mmHg, čo je zhodné s účinkom očných kvapiek 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml (s konzervačnou látkou benzalkónium-chlorid).

Kritériá zaradenia boli spoločné pre všetky štúdie, s výnimkou vstupného kritéria VOT a odpovede na predchádzajúcu VOT liečbu. Klinický vývoj očných kvapiek travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml zahŕňal tak pacientov, ktorí nepodstúpili liečbu, ako aj pacientov s liečbou. Nedostatočná odpoveď na monoterapiu nebola kritériom zaradenia.

Existujúce údaje poukazujú na to, že večerné podávanie by mohlo mať určité výhody pokiaľ ide o znižovanie priemerného VOT. Pri odporúčaní podávania ranných alebo večerných dávok je potrebné prihliadnuť na to, čo je pre pacienta výhodnejšie a pri akom podávaní je väčšia pravdepodobnosť dodržiavania liečebného režimu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Travoprost a timolol sú absorbované cez rohovku. Travoprost je proliečivom, ktoré podlieha rýchlej esterhydrolyze v rohovke na aktívnu voľnú kyselinu. Pri podávaní očných kvapiek travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml s konzervačnou látkou polykvaternium-1 raz denne zdravým jedincom (N = 22) počas 5 dní nebolo možné kvantitatívne určiť voľnú kyselinu travoprostu vo vzorkách plazmy u väčšiny jedincov (94,4 %) a vo všeobecnosti nebolo možné ju detegovať jednu hodinu po podaní dávky. Ak boli koncentrácie merateľné ($\geq 0,01$ ng/ml, limit kvantitatívneho stanovenia vzorky), pohybovali sa v rozsahu od 0,01 do 0,03 ng/ml. Priemerný ustálený stav pre timolol C_{max} bol 1,34 ng/ml a T_{max} bol približne 0,69 hodiny po podaní očných kvapiek travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml raz denne.

Distribúcia

Voľná kyselina travoprostu je merateľná v komorovom moku v prvých niekoľkých hodinách u zvierat a v plazme človeka len počas prvej hodiny po očnom podaní očných kvapiek travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml. Timolol je merateľný v komorovom moku človeka po očnom podaní timololu a v plazme až do 12 hodín po podaní očných kvapiek travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml.

Biotransformácia

Metabolizmus je hlavnou cestou eliminácie pre travoprost aj pre aktívnu voľnú kyselinu. Systémové metabolické cesty sú paralelné s metabolizmom endogénneho prostaglandínu $F_2\alpha$, ktoré sú charakterizované redukciou dvojitej väzby 13-14, oxidáciou 15-hydroxylovej skupiny a β -oxidačným štiepením horného bočného reťazca.

Timolol sa metabolizuje dvomi cestami. Jedna cesta produkuje etanolamínový bočný reťazec na tiadiazolovom kruhu a ďalšia produkuje etanolový bočný reťazec na morfolínovom dusíku a druhý podobný bočný reťazec s karbonylovou skupinou susediacou s dusíkom. Polčas $t_{1/2}$ v plazme pre timolol je 4 hodiny po očnom podaní očných kvapiek travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml.

Eliminácia

Voľná kyselina travoprostu a jej metabolity sa v prevažnej miere vylučujú obličkami. Menej ako 2 % očnej dávky travoprostu sa zachytilo v moči vo forme voľnej kyseliny. Timolol a jeho metabolity sa primárne vylučujú obličkami. Približne 20 % dávky timololu sa vylúči v moči v nezmenenej forme a zvyšok sa vylúči v moči vo forme metabolitov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bolo preukázané, že podávanie očných kvapiek travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml u opíc dva razy denne vyvoláva zväčšenie palpebrálnej štrbiny a zvyšuje pigmentáciu dúhovky podobne, ako sa pozorovalo pri očnom podávaní prostanoidov.

Na kultivovaných bunkách ľudskej rohovky a po lokálnom očnom podaní u králikov vyvolali očné roztokové kvapky travoprost/timololu 40 mikrogramov/ml + 5 mg/ml s konzervačnou látkou polykvaternium-1 minimálnu toxicitu očného povrchu v porovnaní s očnými kvapkami s konzervačnou látkou benzalkónium-chlorid.

Travoprost

Lokálne očné podávanie travoprostu opiciam v koncentráciách až do 0,012 % do pravého oka, dva razy denne počas jedného roka, nemalo za následok systémovú toxicitu.

Štúdie reprodukčnej toxicity s travoprostom sa uskutočnili na potkanoch, myšiach a králikoch podávaním systémovou cestou. Zistenia súvisia s aktivitou agonistu FP receptora v maternici so skorou embryoletalitou, post-implantačnou stratou a fetotoxicitou. U gravidných potkanov systémové podávanie travoprostu v dávkach vyšších ako 200-násobok klinickej dávky počas obdobia

organogenézy malo za následok zvýšený výskyt malformácií. Nízke hladiny rádioaktivity boli namerané v amniotickej tekutine a v tkanivách plodov gravidných potkanov, ktorým sa podával ^3H -travoprost. Štúdie reprodukcie a vývoja preukázali možný účinok na stratu plodu s vysokou mierou pozorovanou u potkanov a myší (180 pg/ml v plazme potkanov a 30 pg/ml v plazme myší) pri expozíciách 1,2 až 6-násobku klinickej expozície (až do 25 pg/ml).

Timolol

Predklinické údaje o timolole nepreukázali žiadne špecifické nebezpečenstvo pre človeka, založené na konvenčných štúdiách bezpečnosti farmakológie, toxicity opakovaných dávok, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu. Štúdie reprodukčnej toxicity s timololom ukázali spomalenú osifikáciu plodu u potkanov bez nežiaducich účinkov na postnatálny vývoj (7 000-násobok klinickej dávky) a zvýšené resorbcie plodov u králikov (14 000-násobok klinickej dávky)

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzalkónium-chlorid, roztok
hydroxystearoylmakrogolglycerol 40
trometamol
edetan disodný
kyselina boritá (E284)
manitol (E421)
hydroxid sodný (na úpravu hodnoty pH)
voda na injekcie alebo čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Zlikvidujte 4 týždne po prvom otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Fľašu uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml fľaša z polypropylénu s bezfarebným LDPE kvapkadlom a bielym, nepriehľadným HDPE/LDPE uzáverom s bezpečnostným tesnením. Každá fľaša je uložená vo vrecku. Jedna fľaša obsahuje 2,5 ml roztoku.

Jedno 2,5 ml balenie obsahuje približne 77 kvapiek.

Veľkosti balenia 1, 3 alebo 6 fliaš.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0044/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. februára 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023