

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xaloptic Combi Neo 50 mikrogramů/ml + 5 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 50 mikrogramů latanoprostu a 5 mg timololu (ve formě timolol-maleinátu).

V jedné kapce je obsaženo přibližně 1,5 mikrogramu latanoprostu a přibližně 150 mikrogramů timololu (což se rovná přibližně 205 mikrogramů timolol-maleinátu).

Objem jedné kapky je přibližně 30 mikrolitrů.

Pomocná látka se známým účinkem: fosfáty.

Jeden ml roztoku obsahuje 6,2 mg monohydrátu dihydrogenfosforečnanu sodného a 2,6 mg hydrogenfosforečnanu sodného (což je celkem 6 mg fosfátů).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok (oční kapky).

Jedná se o čirý, bezbarvý roztok.

Osmolalita: 250~320 mosmol/kg

pH: 5,5 – 6,5

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xaloptic Combi Neo je indikován u dospělých osob (včetně starších) ke snížení nitroočního tlaku (IOP) u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem a oční hypertenzí, kteří vykazují nedostatečnou odpověď na léčbu topickými beta-blokátory nebo analogy prostaglandinů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí (včetně starších osob)

Doporučená léčba je jedna kapka přípravku do postiženého oka (očí) jednou denně.

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

Pediatrickí pacienti

Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí a dospívajících nebyly dosud stanoveny.

Způsob podání

Oční podání.

Přípravek Xaloptic Combi Neo je sterilní roztok bez obsahu konzervačních látek.

K zamezení kontaminace hrotu kapátka a roztoku je třeba pečlivě se vyhýbat kontaktu s očními víčky, okolím oka a dalšími povrchy hrotu kapátka lahvičky.

Použitím nazolakrimální okluze nebo zavřením očních víček na 2 minuty se snižuje systémová absorpce. To může snížit systémové nežádoucí účinky a zvýšit lokální účinnost.

Před instilací očních kapek je nutno vyjmout kontaktní čočky, které lze nasadit zpět nejdříve po 15 minutách (viz bod 4.4).

V případě aplikace více topických očních léků je třeba jednotlivé léky podávat v pětiminutových intervalech.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Xaloptic Combi Neo je kontraindikován u pacientů s následujícími stavy:

- Reaktivní onemocnění dýchacích cest včetně stávajícího bronchiálního astmatu nebo bronchiálního astmatu v anamnéze a chronické obstrukční plicní nemoci.
- Sinusová bradykardie, sick-sinus syndrom, sinoatriální blokáda, atrioventrikulární blokáda druhého nebo třetího stupně nekontrolovaná kardiostimulátorem, zjevné srdeční selhání, kardiogenní šok
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Systémové účinky

Stejně jako ostatní topické oční přípravky se kombinace latanoprost/timolol systémově absorbuje. Vzhledem k beta-adrenergní složce timololu, se mohou vyskytnout stejné druhy kardiovaskulárních, plicních a jiných nežádoucích účinků jako u systémových beta-blokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků po topickém podání do oka je nižší než u systémového podání. Snížení systémové absorpce je popsáno v bodě 4.2.

Srdeční poruchy

U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (jako je ischemická srdeční choroba, Prinzmetalova angina pectoris a srdeční selhání) a hypotenzí léčených beta-blokátory má být léčba kriticky zhodnocena a má být zvážena léčba jinými léčivými látkami. Pacienti s kardiovaskulárním onemocněním mají být sledováni z hlediska známek zhoršení těchto onemocnění a nežádoucích účinků.

Z důvodu negativního vlivu na převodní čas mají být beta-blokátory pacientům se srdeční blokádou prvního stupně podávány s opatrností.

Po podání timololu byly hlášeny srdeční reakce a vzácně i úmrtí v souvislosti se srdečním selháním.

Cévní poruchy

Pacienti se závažnými poruchami periferního krevního oběhu (tj. se závažnou formou Raynaudovy choroby nebo Raynaudova syndromu) mají být léčeni s opatrností.

Respirační poruchy

Po podání některých očních beta-blokátorů byly hlášeny nežádoucí respirační reakce, včetně úmrtí v důsledku bronchospasmu u pacientů s bronchiálním astmatem. Latanoprost/timolol je třeba používat s opatrností u pacientů s mírnou/středně závažnou formou chronické obstrukční plicní nemocí (CHOPN) a pouze tehdy, pokud potenciální přínos převažuje nad potenciálním rizikem.

Hypoglykemie/diabetes mellitus

Beta-blokátory mají být podávány s opatrností u pacientů se sklonem k spontánní hypoglykémii nebo u pacientů s labilním diabetem, neboť beta-blokátory mohou maskovat známky a příznaky akutní hypoglykemie.

Hypertyreóza

Beta-blokátory mohou rovněž maskovat známky hypertyreózy.

Onemocnění rohovky

Oční beta-blokátory mohou vyvolat pocit sucha v očích. Pacienty s onemocněním rohovky je nutno léčit s opatrností.

Další beta-blokátory

Účinek na nitrooční tlak nebo známé účinky systémové beta-blokády mohou být zesíleny, je-li timolol podáván pacientům, kteří již užívají systémové beta-blokátory. Odpověď na léčbu je třeba u těchto pacientů pečlivě sledovat. Používání dvou topických beta-blokátorů se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Anafylaktické reakce

Během používání beta-blokátorů mohou pacienti s atopií nebo závažnou anafylaktickou reakcí na různé alergeny v anamnéze zvýšeně reagovat na opakované expozice těmto alergenům a obvyklé dávky epinefrinu používané k léčbě anafylaktických reakcí u nich mohou být neúčinné.

Odchlípení choroidey

Po filtračních výkonech bylo hlášeno odchlípení choroidey při podávání léků potlačujících tvorbu komorové tekutiny (jako je timolol nebo acetazolamid).

Anestezie při chirurgickém výkonu

Oční beta-blokátory mohou blokovat systémové účinky beta-agonistů, jako je např. epinefrin. Pokud pacient používá timolol, má být o tom anesteziolog informován.

Souběžná léčba

Timolol může vstupovat do interakcí s jinými léky (viz bod 4.5).

Další analoga prostaglandinů

Souběžné používání dvou a více prostaglandinů, analog nebo derivátů prostaglandinů se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Změny pigmentace duhovky

Latanoprost může postupně měnit barvu očí zvyšováním podílu hnědého pigmentu v duhovce. Podobně jako v případě očních kapek s latanoprostem byla zvýšená pigmentace duhovky pozorována u 16–20 % všech pacientů léčených kombinací latanoprost/timolol po dobu až jednoho roku (na základě fotografií). Tento účinek byl pozorován převážně u pacientů se smíšenou barvou duhovky, tj.

zeleno-hnědou, žluto-hnědou nebo modro-šedo-hnědou, a jeho příčinou je zvýšená hladina melaninu ve stromálních melanocytech duhovky. Typicky se hnědá pigmentace kolem zornice šíří koncentricky směrem k periferii postižených očí, ale celá duhovka nebo její část mohou zhnědnout. V klinických hodnoceních pacientů léčených latanoprostem po dobu dvou let byla tato změna pozorována jen zřídka u pacientů s monochromní, tj. modrou, šedou, zelenou nebo hnědou duhovkou.

Změna barvy duhovky nastává pozvolna a řadu měsíců až let nemusí být pozorovatelná, navíc není spojena s žádnými příznaky ani patologickými změnami.

Po ukončení léčby již nebylo pozorováno žádné další zhnědnutí duhovky, ale výsledná změna barvy může být trvalá.

Léčba neovlivňuje névy ani pigmentové shluky na duhovce.

Nebylo dosud pozorováno hromadění pigmentu v trabekulární trámčině ani jinde v přední oční komoře, ale pacienti mají být pravidelně vyšetřováni a podle klinického stavu má být léčba ukončena, pokud způsobí výraznější pigmentaci duhovky.

Před zahájením léčby mají být pacienti na možnou změnu barvy očí upozorněni. Léčba pouze jednoho oka může způsobit trvalou oční heterochromii.

Změny řas a očních víček

V souvislosti s používáním latanoprostu bylo hlášeno tmavnutí kůže očních víček, které může být reverzibilní. Latanoprost může způsobovat postupné změny řas a chloupků kolem ošetřovaného oka, které mohou zahrnovat prodloužení, zahuštění, intenzivnější pigmentaci a vyšší počet řas nebo chloupků, stejně jako růst řas nesprávným směrem. Změny postihující řasy jsou po ukončení používání přípravku reverzibilní.

Glaukom

Neexistují dokumentované zkušenosti s používáním latanoprostu v léčbě zánětlivého, neovaskulárního nebo chronického glaukomu s uzavřeným úhlem, glaukomu s otevřeným úhlem u pacientů s pseudofakii a u pigmentového glaukomu. Latanoprost má nepatrný nebo žádný vliv na zornici, ale neexistují dokumentované zkušenosti s akutními atakami glaukomu s uzavřeným úhlem. Proto se doporučuje používat léčbu kombinací latanoprost/timolol u těchto stavů s opatrností, dokud nebude shromážděno více zkušeností.

Herpetická keratitida

Latanoprost je nutno používat s opatrností u pacientů s herpetickou keratitidou v anamnéze a je třeba se mu vyhnout u pacientů s aktivní keratitidou způsobenou *herpes simplex virem* a u pacientů s rekurentní herpetickou keratitidou v anamnéze, zejména ve spojení s analogy prostaglandinů.

Makulární edém

Během léčby latanoprostem byl hlášen makulární edém, včetně cystoidního makulárního edému. Tato hlášení se především týkají pacientů s afakii, pacientů s pseudoafakii a natržením zadního pouzdra čočky a u pacientů se známými rizikovými faktory pro makulární edém. U těchto pacientů se má kombinace latanoprost/timolol používat s opatrností.

Používání kontaktních čoček

Před použitím tohoto léku si pacienti mají vyjmout kontaktní čočky a nasadit je zpět nejdříve po 15 minutách (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S kombinací latanoprost/timolol nebyly provedeny žádné specifické studie lékových interakcí.

Hlášeny byly paradoxní elevace nitroočního tlaku po souběžném očním podání obou analog prostaglandinů. Souběžné používání dvou a více prostaglandinů, analog nebo derivátů prostaglandinů se proto nedoporučuje.

Tyto přípravky představují potenciál aditivních účinků vedoucích k hypotenzi a/nebo nápadné bradykardii v případě souběžného podání očního roztoku beta-blokátorů s perorálními blokátory kalciového kanálu, beta-blokátory, antiarytmiky (včetně amiodaronu), digitalisovými glykosidy, parasympatomimetiky nebo guanethidinem.

Během kombinované léčby s inhibitory CYP2D6 (jako je chinidin, fluoxetin nebo paroxetin) a timololem byla hlášena potencovaná systémová beta-blokáda (např. snížená srdeční frekvence nebo deprese myokardu).

Účinek na nitrooční tlak nebo známé účinky systémové beta-blokády mohou být potencovány, když je kombinace latanoprost/timolol podána pacientům, kteří již užívají perorální beta-blokátor, a používání dvou nebo více topických beta--blokátorů se také nedoporučuje.

Občas byla hlášena mydriáza jako následek souběžného používání očních beta-blokátorů a epinefrinu (adrenalinu).

Použití beta-blokátorů může potencovat hypertenzní reakci na náhlé vysazení klonidinu.

Beta-blokátory mohou zvýšit hypoglykemický efekt antidiabetik. Beta-blokátory mohou také maskovat známky a příznaky hypoglykemie (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Studiemi na zvířatech bylo zjištěno, že latanoprost ani timolol nemají vliv na samčí ani samičí fertilitu.

Těhotenství

Latanoprost

O používání latanoprostu těhotnými ženami neexistuje dostatek důkazů. Studie na zvířatech prokázaly jeho reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Timolol

O používání timololu těhotnými ženami neexistuje dostatek důkazů. Timolol nemá být používán během těhotenství, pokud to není naprosto nezbytné. Snížení systémové absorpce je popsáno v bodě 4.2.

Epidemiologické studie neprokázaly malformační účinky, ale poukazují na riziko růstové retardace plodu *in utero* po podávání beta-blokátorů perorálně. Kromě toho byly po podávání beta-blokátorů až do porodu pozorovány známky a příznaky beta-blokády (tj. bradykardie, hypotenze, respirační tísně a hypokalemie) u novorozenců. Pokud je kombinace latanoprost/timolol podávána až do porodu, je nutno novorozence během prvních dní života pečlivě monitorovat.

Proto se kombinace latanoprost/timolol během těhotenství nemá používat (viz bod 5.3).

Kojení

Beta-blokátory se vylučují do mateřského mléka. Avšak u terapeutických dávek timololu v očních kapkách není pravděpodobné, že by se do mateřského mléka dostalo množství dostatečné pro vyvolání klinických příznaků beta-blokády u kojeného dítěte. Snížení systémové absorpce je popsáno v bodě 4.2.

Latanoprost a jeho metabolity se také mohou dostávat do mateřského mléka. Proto kojící matky nemají kombinaci latanoprost/timolol používat.

4.7 Účinky na řízení motorových vozidel a obsluhu strojů

Latanoprost/timolol má malý vliv na řízení motorových vozidel a obsluhu strojů. Podobně jako u jiných očních přípravků může instilace očních kapek způsobit dočasně rozmazané vidění. Pacienti proto nemají řídit ani obsluhovat stroje, dokud tento stav nepomine.

4.8 Nežádoucí účinky

V případě latanoprostu se většina nežádoucích účinků týká zrakového orgánu. V údajích z rozšířené fáze pivotních studií kombinace latanoprost/timolol se u 16–20 % pacientů vyvinula zvýšená pigmentace duhovky, která může být trvalého rázu. V otevřené pětileté studii bezpečnosti latanoprostu došlo k pigmentaci duhovky u 33 % pacientů (viz bod 4.4). Ostatní nežádoucí účinky týkající se očí jsou obecně přechodné a objevují se jen při podání dávky. V případě timololu jsou nejzávažnější nežádoucí účinky systémové povahy a zahrnují bradykardii, srdeční arytmií, městnavé srdeční selhání, bronchospasmus a alergické reakce.

Stejně jako u ostatních topických očních přípravků se timolol absorbuje do systémového krevního oběhu. To může vyvolat podobné nežádoucí účinky, jaké jsou pozorovány u systémových beta-blokátorů. Incidence systémových nežádoucích reakcí po topickém podání do oka je nižší než u systémového podání. Uvedené nežádoucí účinky zahrnují účinky pozorované v případě třídy očních beta-blokátorů.

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky související s léčbou pozorované v klinických hodnoceních kombinace latanoprost/timolol.

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle frekvence výskytu takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních kombinace latanoprost/timolol

Třída orgánových systémů	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$
Poruchy nervového systému			Bolest hlavy
Poruchy oka	Hyperpigmentace duhovky	Bolest očí, podráždění očí (včetně bodání, pálení, svědění, pocitu cizího tělíska v oku)	Poškození rohovky, konjunktivitida, blefaritida, hyperemie očí, rozmazané vidění, zvýšené slzení

Poruchy kůže a podkožní tkáň			Vyrážka, svědění
------------------------------	--	--	------------------

Další nežádoucí účinky byly hlášeny specifické pro jednotlivé složky kombinace latanoprost/timolol buď v rámci klinických hodnocení či spontánních hlášení nebo jsou uvedeny v dostupné literatuře.

V případě latanoprostu to jsou:

Tabulka nežádoucích účinků 2: Latanoprost

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Herpetická keratitida
Poruchy nervového systému	Závrať
Poruchy oka	Změny řasa chloupků očních víček (prodloužení, zesílení, pigmentace a počet řas); keratitis punctata, periorbitální edém; iritida; uveitida; makulární edém včetně cystoidního makulárního edému; suché oko; keratitida; edém rohovky; eroze rohovky; trichiáza; cysta duhovky; fotofobie; periorbitální změny a změny víček, které vedou k prohloubení záhybu očního víčka; otok víček; lokalizované kožní reakce na víčkách; pseudopemfigoid oční spojivky ⁺ ; ztmavnutí kůže víčka
Srdeční poruchy	Angina pectoris; nestabilní angina pectoris; palpitace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bronchiální astma; zhoršení astmatu; dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Nauzea*, zvracení*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie; artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest na hrudi

* Zjištěno po uvedení na trh s méně častou frekvencí výskytu

⁺ Může být potenciálně spojeno s konzervační látkou benzalkonium-chloridem

V případě timololu to jsou:

Tabulka nežádoucích účinků 3: Timolol-maleinát (aplikace do oka)

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Systémové alergické reakce včetně anafylaktické reakce, angioedém, kopřivka, lokalizovaná a generalizovaná vyrážka, svědění
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	Ztráta paměti, insomnie, deprese, noční můry, halucinace
Poruchy nervového systému	Cerebrovaskulární příhoda, mozková ischemie, závrať, zhoršení známek a příznaků onemocnění myasthenia gravis, parestezie, bolest hlavy, synkopa

Poruchy oka	Odchlípení choroidey po filtrační operaci (viz bod 4.4), eroze rohovky, keratitida, diplopie, snížená citlivost rohovky, známky a příznaky podráždění očí (např. pálení, píchání, svědění, slzení a zarudnutí), suché oči, ptóza, blefaritida, rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus
Srdeční poruchy	Srdeční zástava, srdeční selhání, atrioventrikulární blokáda, městnavé srdeční selhání, bolest na hrudi, arytmie, bradykardie, edém, palpitace
Cévní poruchy	Chladné ruce a nohy, hypotenze, Raynaudův fenomén
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Bronchospasmus (především u pacientů s preexistujícím bronchospastickým onemocněním), kašel, dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, zvracení, průjem, sucho v ústech, dysgeuzie, dyspepsie, nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Kožní vyrážka, psoriaziformní vyrážka, exacerbace psoriázy, alopecie
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, únava

U některých pacientů s významně poškozenou rohovkou byly vzácně hlášeny případy kalcifikace rohovky v souvislosti s používáním očních kapek obsahujících fosfáty.

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné údaje o předávkování kombinací latanoprost/timolol u člověka.

Příznaky

Příznaky systémového předávkování timololem zahrnují: bradykardii, hypotenzi, bronchospasmus a srdeční zástavu.

Pokud dojde k předávkování latanoprostem, kromě podráždění očí a hyperemie spojivek nejsou známy žádné jiné oční ani systémové nežádoucí účinky.

Léčba

V případě příznaků předávkování má být léčba symptomatická a podpůrná.

V případě náhodného požití mohou být užitečné následující informace:

Studie prokázaly, že timolol nelze snadno eliminovat dialýzou. V případě potřeby proveďte výplach žaludku. Latanoprost se významně metabolizuje při prvním průchodu játry. Intravenózní infuze 3 mikrogramů/kg tělesné hmotnosti u zdravých dobrovolníků nevyvolala žádné symptomy, ale dávka 5,5–10 mikrogramů/kg již způsobila nauzeu, bolest břicha, závrať, únavu, návaly horka a pocení. Tyto účinky byly mírné až střední závažnosti a odezněly bez nutnosti léčby do 4 hodin od ukončení infuze.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika; beta-blokátory; timolol, kombinace
ATC kód: S01ED51

Mechanismus účinku

Přípravek Xaloptic Combi Neo je tvořen dvěma složkami. Jsou to: latanoprost a timolol-maleinát. Tyto dvě složky snižují zvýšení nitrooční tlak (IOP) různými mechanismy účinku a kombinovaný účinek způsobuje další snížení IOP oproti podání každé ze složek zvlášť.

Latanoprost, analog prostaglandinu F2 alfa, je selektivní agonista o receptoru FP pro prostanoidy, snižuje IOP zvýšením odtoku komorové vody. Hlavním mechanismem jeho účinku je zvýšený uveosklerální odtok. Kromě toho bylo u člověka pozorováno určité usnadnění odtoku (snížení odtokové rezistence). Latanoprost nemá významný vliv na tvorbu komorové tekutiny, hematookulární bariéru ani na intraokulární krevní oběh. Chronická léčba opičích očí latanoprostem po extrakapsulární extrakci čočky podle fluoresceinové angiografie neměla žádný vliv na sítnicové krevní cévy. Latanoprost během krátkodobé léčby nezpůsobil únik fluoresceinu v zadním segmentu lidských očí s pseudofakii.

Timolol je blokátor (neselektivní) beta-1 a beta-2 adrenergických receptorů bez významné vnitřní sympatomimetické, přímé myokardiální depresivní nebo membrány stabilizující aktivity. Timolol snižuje IOP snižováním tvorby komorové vody v ciliárním epitelu.

Přesný mechanismus účinku nebyl jasně stanoven, ale je pravděpodobná inhibice zvýšené syntézy cyklického AMP vyvolané endogenní beta-adrenergní stimulací. Nebylo zjištěno, že by timolol významně ovlivňoval propustnost hematookulární bariéry pro plazmatické bílkoviny. U králíků neměl timolol vliv na krevní oběh v oblasti očí ani po chronické léčbě.

Farmakodynamické účinky

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve studiích stanovení dávky kombinace latanoprost/timolol významně více snížila průměrný denní IOP ve srovnání s jednou denně podávaným latanoprostem a timololem v monoterapii. Ve dvou dobře kontrolovaných, dvojitě zaslepených šestiměsíčních klinických hodnoceních účinku kombinace latanoprost/timolol na snižování IOP bylo provedeno porovnání s monoterapií samotným latanoprostem a timololem u pacientů s IOP alespoň 25 mm Hg nebo vyšším. Po 2–4týdenní úvodní fázi s podáváním timololu (a průměrným snížením IOP od výchozího stavu při zařazení o 5 mm Hg) bylo pozorováno další snížení průměrného denního IOP o 3,1; 2,0; resp. 0,6 mm Hg po šesti měsících léčby kombinací latanoprost/timolol, latanoprostem, resp. timololem (dvakrát denně). Účinek

kombinace latanoprost/timolol na snížení IOP se udržel i v průběhu šestiměsíční otevřené rozšířené fáze těchto studií.

Shromážděné údaje naznačují, že podávání večer může být na snížení IOP účinnější než ranní podání. Avšak při zvažování doporučení k podávání přípravku ráno nebo večer je třeba dostatečně zvážit životní styl pacienta a jaký režim bude pravděpodobněji dodržovat.

Je třeba mít na paměti, že v případě nedostatečné účinnosti fixní kombinace dle provedených studií může být potřebného účinku dosaženo podáním nefixní kombinace timololu dvakrát denně a latanoprostu jednou denně.

Nástup účinku kombinace latanoprost/timolol přichází do jedné hodiny od podání a maximální účinek nastává po uplynutí šesti až osmi hodin. Po podání opakovaných dávek bylo prokázáno setrvání odpovídajícího účinku na snížení IOP po dobu až 24 hodin po podání.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Latanoprost

Absorpce

Latanoprost je isopropylesterové proléčivo, které je samo o sobě neaktivní a jeho biologická aktivita nastává po hydrolýze esterázami v rohovce na kyselinu latanoprostovou. Toto proléčivo se dobře absorbuje rohovkou a všechno množství, které vstupuje do komorové tekutiny, se během průchodu rohovkou hydrolyzuje.

Distribuce

Studie u člověka naznačují, že maximální koncentrace v komorové tekutině, tj. přibližně 15–30 ng/ml, je dosaženo po 2 hodinách od topického podání samotného latanoprostu. Po topickém podání opicím se latanoprost primárně distribuoval v předním segmentu oka, ve spojivkách a očních víčkách.

Kyselina latanoprostová má plazmatickou clearance 0,40 l/h/kg a malý distribuční objem 0,16 l/kg, což má za následek krátký poločas v plazmě o délce pouhých 17 minut. Po topickém podání do oka je systémová biologická dostupnost kyseliny latanoprostové 45 %. Vazba kyseliny latanoprostové na plazmatické bílkoviny dosahuje 87 %.

Biotransformace a eliminace

V oku neprobíhá prakticky žádný metabolismus kyseliny latanoprostové. Hlavní metabolismus nastává v játrech. Hlavní metabolity, 1,2-dinor a 1,2,3,4-tetranor, podle studií na zvířatech prokazují slabou nebo žádnou biologickou aktivitu a primárně se vylučují močí.

Timolol

Absorpce a distribuce

Maximální koncentrace timololu v komorové tekutině je dosaženo asi do hodiny od topického podání očních kapek. Část dávky podléhá systémové absorpci a maximální plazmatické koncentrace 1 ng/ml se dosahuje zhruba 10–20 minut po topickém podání jedné kapky do každého oka jednou denně (300 mikrogramů za den).

Biotransformace

Poločas timololu v plazmě je asi 6 hodin. Timolol se z největší části metabolizuje v játrech.

Eliminace

Metabolity spolu s částí nezměněného timololu se vylučují močí.

Latanoprost/timolol

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Mezi latanoprostem a timololem nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce, i když byla naměřena přibližně dvojnásobně zvýšená koncentrace kyseliny latanoprostové v komorové tekutině 1–4 hodiny po podání kombinace latanoprost/timolol ve srovnání s monoterapií.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Oční a systémový bezpečnostní profil obou složek přípravku je dobře doložen. U králíků léčených topickým podáním fixní kombinace nebo současně podávanými očními roztoky latanoprostu a timololu nebyly pozorovány žádné oční účinky ani systémové nežádoucí účinky. Farmakologické studie bezpečnosti, genotoxicity a kancerogenity jednotlivých složek neodhalily žádná zvláštní rizika pro člověka. Latanoprost neovlivnil hojení poranění rohovky u králíků, zatímco timolol tento proces inhiboval u králíků i opic, pokud byl podáván častěji než jednou denně.

U latanoprostu nebyly zjištěny žádné účinky na samčí ani samičí fertilitu potkanů a žádný teratogenní potenciál u potkanů ani králíků. V případě intravenózních dávek až 250 mikrogramů/kg těl.hm./den nebyla u potkanů pozorována žádná embryotoxicita. Latanoprost však způsoboval embryofetální toxicitu charakterizovanou zvýšenou incidencí pozdní resorpce a potratu a sníženou hmotností plodu u králíků po intravenózní dávce 5 mikrogramů/kg těl.hm./den a vyšší (což je přibližně stonásobek klinické dávky).

Timolol nevykazoval žádné účinky na samčí ani samičí fertilitu potkanů ani žádný teratogenní potenciál u myší, potkanů a králíků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Polysorbát 80
Dihydrát dinatrium-edetátu
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Zředěná kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

In vitro studie prokázaly, že při smísení očních kapek obsahujících thiomersal s očními kapkami latanoprost/timolol, roztok, dochází k precipitaci. Pokud se tyto léky používají současně s očními kapkami Xaloptic Combi Neo, je třeba oční kapky podat po uplynutí alespoň 5 minut.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Uchovávání po prvním otevření:

2,5 ml: 30 dní

7,5 ml: 90 dní.

Zvláštní opatření pro uchovávání po prvním otevření:

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.

Po prvním otevření:

Podmínky uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Obal se skládá z HDPE lahvičky uzavřené vícedávkovým aplikátorem s pumpičkou (PP, HDPE, LDPE) a HDPE víčka a PP opory palce.

Jedna lahvička s 2,5 ml roztoku obsahuje alespoň 60 kapek.

Jedna lahvička s 7,5 ml roztoku obsahuje alespoň 180 kapek.

Přípravek Xaloptic Combi Neo je k dispozici v následujících velikostech balení:

1 lahvička x 2,5 ml

1 lahvička x 7,5 ml

2 lahvičky x 7,5 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Nepoužité léčivo a odpadní materiál je třeba likvidovat v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

64/405/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 10. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 10. 2025