Sp. zn. sukls23842/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xaloptic Combi 0,05 mg/ml +5,0 mg/ml oční kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje latanoprostum 50 mikrogramů a timololi maleas 6,8 mg, což odpovídá timololum 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: benzalkonium-chlorid, fosfáty.
Každý ml roztoku obsahuje 0,2 mg benzalkonium-chlorid.
Každý ml roztoku obsahuje 6,39 mg monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a 2,89 mg hydrogenfosforečnan sodný (obsahuje celkově fosfátů 6,345 mg/ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Oční kapky, roztok

Roztok je čirý a bezbarvý.

Osmolalita: 280 – 320 mosm/kg

pH: 5,0 – 7,0

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Snížení zvýšeného nitroočního tlaku (IOP) u pacientů, kteří trpí glaukomem s otevřeným úhlem a okulární hypertenzí, u nichž nejsou dostatečně účinné přípravky s místně aplikovanými beta-blokátory nebo prostaglandinovými analogy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka pro dospělé (včetně starších pacientů):
Doporučuje se vkapávat jednu kapku do postiženého oka (očí) jedenkrát denně.

V případě vynechání jedné dávky má léčba pokračovat podáním další dávky dle původního rozpisu. Dávka nemá překročit jednu kapku do postiženého oka (očí) jednou denně.

Způsob podání:
Systémovou absorbci lze snížit použitím nasolakrimální okluze nebo zavřením víček po aplikaci dobu 2 minut. Toto opatření vede ke snížení systémových nežádoucích účinků a ke zvýšení místního účinku léčiva.

Před aplikací očních kapek je nutné vyjmout kontaktní čočky. Ty se pak mohou do očí opět vrátit po uplynutí 15 minut (viz bod 4.4).

V případě užívání několika přípravků aplikovaných do oka (očí) je třeba dodržet mezi jejich podáním minimálně pětiminutový interval.

Pediatrická populace:
Bezpečnost a účinnost přípravku Xaloptic Combi u dětí a dospívajících se neověřovala.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Xaloptic Combi je kontraindikován u pacientů s:
- reaktivním onemocněním dýchacích cest, včetně průduškového astmatu nebo průduškového astmatu v anamnéze či těžkého chronického obstrukčního onemocnění plic;
- sinusovou bradykardií, sick sinus syndromem, sinoatrialní blokádou, AV blok 2 nebo 3 stupně nekontrolovaný pacemakerem, klinicky zjevným srdečním selháním či kardiogenním šokem;
- známou přecitlivělostí na léčivé látky tohoto přípravku nebo na jakoukoliv z jeho složek uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Systémové účinky
Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, i kombinace latanoprost/timolol absorbována systémově. Vzhledem k adrenergnímu účinku, timololu, se mohou vyskytnout stejné typy kardiovaskulárních, plicních a ostatních nežádoucích účinků jako u systémových betablokátorů. Incidence systémových účinků v souvislosti s lokálním očním podáním je nižší než u systémového podání. Opatření ke snížení systémové absorpce (viz bod 4.2).

Srdeční poruchy
U pacientů s kardiovaskulárními onemocněními (např. koronární onemocnění srdce, Prinzmetalova angina a srdeční selhání) a s antihypertenzní terapií systémovými betablokátory má být kriticky posouzena nutnost léčby očními betablokátory a má být zvážena terapie jinou léčivou látkou. U pacientů s kardiovaskulárním onemocněním musí být sledovány projevy zhoršení onemocnění a výskyt nežádoucích účinků.
Kvůli nežádoucímu vlivu betablokátorů na převodní čas se pacientům s AV blokem 1.stupně mají podávat betablokátory vždy s opatrností. Po podání timololu byly hlášeny srdeční poruchy a vzácně i úmrtí ve spojitosti se srdečním selháním.

Cévní poruchy
Pacienti s těžkou periferní cirkulační poruchou/nemocí (např. těžká forma Raynaudovy nemoci anebo Raynaudova syndromu) mají být léčeni s opatrností.

Respirační poruchy
U pacientů s astmatem byly v souvislosti s používáním některých očních betablokátorů hlášeny respirační nežádoucí účinky včetně úmrtí při bronchospasmu.

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) má být Xaloptic Combi používán s opatrností a pouze v případě, že potenciální prospěšnost léčby převyšuje její možná rizika.

Hypoglykémie/diabetes
Pacientům se spontánní hypoglykemií nebo pacientům s labilním diabetem mají být podávány oční betablokátory s opatrností, protože mohou maskovat příznaky a známky akutní hypoglykémie.
Beta-blokátory mohou také maskovat příznaky hyperthyroidismu.

Onemocnění rohovky
Oční ß-blokátory mohou vyvolávat suchost očí. Proto se musí pacienti s onemocněním rohovky léčit s opatrností.

Jiné beta-blokátory
U pacientů, kteří se již léčí systémovým beta-blokátorem, může podání přípravku Xaloptic Combi umocňovat jak účinky na nitrooční tlak, tak účinky na systémovou beta-blokádu. Reakce takových pacientů by se měla pečlivě sledovat. Použití dvou místních beta-blokátorů se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Anafylaktické reakce
Pacienti s atopií v anamnéze nebo těžkou formou anafylaktické reakce na různé alergeny v anamnéze, kterým byly podány betablokátory, mohou být zvýšeně reaktivní při opakovaném vystavení působení těchto alergenů a nemusí odpovídat na obvyklou léčbu anafylaktické reakce adrenalinem.

Odloučení cévnatky
V souvislosti s podáváním vodných roztoků léků snižujících oční tlak (např. timolol, acetazolamid) bylo popsáno odloučení cévnatky po filtračních operacích.

Chirurgická anestézie
Oftalmologické přípravky blokující beta-adrenergní receptory mohou blokovat účinek systémových beta agonistů např. adrenalinu. Anesteziolog musí být informován, pokud pacient dostává timolol.

Souběžná terapie
Timolol může vykazovat interakce s jinými léky (viz bod 4.5).

Použití dvou místních beta-blokátorů nebo dvou lokálních prostaglandinů se nedoporučuje.

Oční účinky:
Latanoprost může postupně měnit zbarvení očí tím, že v oční duhovce zvyšuje množství hnědého pigmentu. Tato skutečnost byla prokázána u 16 – 20% všech pacientů léčených kombinací látek latanoprost/timolol po dobu až jednoho roku (doloženo fotografickou dokumentací). Tento účinek byl evidentní především u pacientů se smíšeným zabarvením oční duhovky, tzn. zeleno-hnědým, žluto-hnědým nebo modro či šedě-hnědým, a byl zapříčiněn zvýšeným obsahem melaninu v melanocytech stromatu oční duhovky. U postižených očí se hnědá pigmentace okolo zornice typicky šíří koncentricky ve směru k periferii, dohněda se však může zabarvovat celá duhovka nebo jen její části. U pacientů s homogenně modrýma, šedýma, zelenýma nebo hnědýma očima se daná změna v průběhu dvou let léčení v klinických pokusech s použitím latanoprostu vyskytovala pouze vzácně.

Zabarvení duhovky se mění pomalu a nemusí být zjevné po dobu několik měsíců až let. Zabarvení nebylo doprovázeno žádným symptomem ani patologickými změnami.

Po ukončení léčby již k dalšímu zvyšování množství hnědého pigmentu nedochází, avšak výsledná změna barvy může být trvalého charakteru.

Daná léčba nemá žádný vliv ani na pigmentové névy duhovky ani na pigmentové shluky na duhovce.

Nebyla pozorována žádná akumulace pigmentu v oblasti trabekulární trámčiny ani v oblasti jiných struktur přední komory oka, avšak pacienti by se měli pravidelně sledovat a dle klinické situace je možno léčbu při zvýšení pigmentace duhovky přerušit.

Před zahájením léčby je nutno pacienty o potenciální změně zbarvení oka (očí) informovat. Léčba pouze jednoho oka může vést k trvalé heterochromii.

Neexistují žádné doložené zkušenosti s použitím latanoprostu u zánětlivého, neo-vaskulárního, nebo chronického glaukomu s uzavřeným úhlem, glaukomu s otevřeným úhlem u pseudofakických pacientů a u pigmentového glaukomu. Latanoprost nemá žádný nebo má jen malý vliv na zřítelnici, neexistují však žádné doložené zkušenosti s jeho použitím u akutních záchvatů glaukomu s uzavřeným úhlem. Proto se doporučuje používat přípravek Xaloptic Combi u těchto stavů jen s opatrností, dokud nebude k dispozici více zkušeností.

Latanoprost musí být používán s opatrností u pacientů s herpetickou keratitidou v anamnéze a jeho použití je třeba se vyhnout u pacientů s aktivní keratitidou typu herpes simplex a u pacientů s amanézou rekurentních herpetických keratitid, zejména pokud byla spojena s prostaglandinovými analogy.
Při léčbě pomocí latanoprostu se vyskytoval makulární edém, včetně cystoidního makulárního edému. Vyskytoval se hlavně u afakických pacientů, u pseudofakických pacientů s natrženým zadním pouzdrem čočky nebo u pacientů se známými rizikovými faktory pro makulární edém. Přípravek latanoprost/timolol se má u takových pacientů používat opatrně.

Konzervační látky
Přípravek Xaloptic Combi, obsahuje benzalkonium-chlorid, který se běžně používá jako konzervační látka oftalmologických přípravků. Benzalkonium-chlorid může způsobit podráždění očí, příznaky suchého oka a může mít vliv na slzný film a povrch rohovky. Má být používán s opatrností u pacientů se syndromem suchého oka a u pacientů s možným poškozením rohovky.
Pacienti mají být sledováni v případě dlouhodobé léčby.

Použití kontaktních čoček:
Benzalkonium-chlorid může být vstřebán měkkými očními čočkami a může měnit jejich barvu. Pacienti mají být poučeni, aby před aplikací přípravku vyjmuli své kontaktní čočky z očí a vyčkali nejméně 15 minut před jejich opětovným nasazením (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné specifické klinické studie zaměřené na interakce s kombinací latanoprost/timolol nebyly provedeny.

Po souběžném očním podání dvou analogů prostaglandinu bylo hlášeno paradoxní zvýšení nitroočního tlaku. Proto se použití dvou a více prostaglandinů, analogů prostaglandinu nebo derivátů prostaglandinu nedoporučuje.

Potenciálně se vyskytují aditivní účinky vedoucí k hypotenzi a/nebo výrazné bradykardii, jestliže se beta-blokátorové oční kapky podají souběžně s perorálními blokátory vápníkových kanálů, beta-adrenergními blokátory, antiarytmiky (včetně amiodaronu), digitálisovými glykosidy, parasympatomimetiky nebo guanetidinem.

Při kombinované léčbě inhibitory CYP2D6 (např. chinidinem, fluoxetinem, paroxetinem) a timololem bylo patrné umocnění systémové beta-blokády (např. snížení srdeční frekvence, deprese).

U pacientů léčených již perorálním beta-adrenergním blokátorem může podávání přípravku Xaloptic Combi umocňovat jak účinky na nitrooční tlak, tak účinky na systémovou beta-blokádu. Použití dvou či více místních beta-adrenergních blokátorů se proto nedoporučuje.

Příležitostně byly hlášeny případy mydriázy, když byly oční betablokátory používány spolu s adrenalinem.
Při užívání beta-blokátorů se může umocnit hypertenzní reakce na náhlé vysazení klonidinu.

Beta-blokátory mohou zvyšovat hypoglykemický účinek látek proti diabetu. Beta blokátory mohou maskovat příznaky a symptomy hypoglykémie (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita
Ve studiích se zvířaty neměl latanoprost ani timolol žádný vliv na samčí ani samičí fertilitu.

Těhotenství
Latanoprost
Údaje o podávání latanoprostu těhotným ženám nejsou k dispozici. Sledování u zvířat prokázala reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Timolol
Nejsou k dispozici dostačující údaje pro používání timololu u těhotných žen. Pokud to není jednoznačně nutné, nemá se timolol používat během těhotenství. Jak snížit systémovou absorpci, viz bod 4.2.
Epidemiologické studie s perorálně podávanými betablokátory neprokázaly malformativní účinky, ale bylo pozorováno riziko zpomalení intrauterinního růstu v případě perorálního podání betablokátorů. Navíc byly symptomy systémové blokády (tj bradykardie, hypotenze, respirační tíseň, hypoglykemie) pozorovány u novorozenců, když byly betablokátory podávány matce až do doby porodu. Pokud je latanoprost/timolol podáván matce až do doby porodu, novorozenci mají být první den po narození pečlivě monitorováni.

Vzhledem k uvedeným skutečnostem se proto přípravek Xaloptic Combi během těhotenství nemá používat (viz bod 5.3).

Kojení
Betablokátory se vylučují do mateřského mléka. Avšak, při terapeutických dávkách timolol v očních kapkách je nepravděpodobné, že by bylo v mateřském mléce přítomno takové množství účinné látky, aby vyvolalo klinické projevy systémové beta blokády u kojence. Opatření ke snížení systémové absorpce, viz bod 4.2.

Latanoprost a jeho metabolity mohou do mateřského mléka přecházet také. Přípravek Xaloptic Combi se tudíž u kojících žen nemá používat .

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Podávání očních kapek může přechodně vyvolat rozmazané vidění. Proto by pacienti měli řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje až po odeznění tohoto nežádoucího účinku.

4.8 Nežádoucí účinky

V případě latanoprostu se většina nežádoucích účinků týká očí. Informace z rozšířené fáze prvotních klinických studií s kombinací látek latanoprost/timolol dokládají, že u 16 – 20% pacientů došlo k větší pigmentaci duhovky, která může být trvalá. V otevřené pětileté studii sledující bezpečnost latanoprostu se pigmentace duhovky vyskytla u 33% pacientů (viz bod 4.4). Ostatní oční nežádoucí účinky jsou obecně přechodného charakteru a vyskytují se při podávání látky. V případě timololu je většina závažných nežádoucích účinků v podstatě systémového charakteru a zahrnuje bradykardii, arytmii, městnavé srdeční selhání, bronchospazmus a alergické reakce.

Stejně jako ostatní lokálně aplikované látky používané v oftalmologii, i timolol je absorbován do systémového oběhu. Proto může působit podobné nežádoucí účinky, jako byly zaznamenány u systémových betablokátorů. Incidence systémových nežádoucích účinků v souvislosti s lokálním

očním podáním je nižší než u systémového podání. Mezi očekávané nežádoucí účinky patří nežádoucí účinky pozorované u celé třídy očních betablokátorů.

Nežádoucí účinky související s léčbou, které se vyskytovaly v klinických studiích s kombinací látek latanoprost/timolol jsou uvedeny dále.

Podle četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky rozděleny následujícím způsobem:
Velmi časté (≥1/10)
Časté (≥1/100 až <1/10)
Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)
Vzácné (≥1/10 000 až <1/1.000)
Velmi vzácné (<1/10000)
Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

Tabulka 1: Nežádoucí účinky pozorované ve studiích s přípravkem obsahujícím latanoprost a timolol

Třída orgánových systémů	**Velmi časté (≥ 1/10)**	**Časté (≥ 1/100 až < 1/10)**	**Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)**
Poruchy nervového systému			Bolest hlavy
Poruchy oka	Zvýšená pigmentace duhovky	Bolest oka, podráždění oka (včetně bodání, pálení, svědění, pocitu cizího tělesa v oku)	Onemocnění rohovky, konjunktivitida, blefaritida, hyperemie oka, rozmazané vidění, zvýšené slzení
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka, pruritus

Další nežádoucí účinky pak byly při používání přípravků s kombinací latanoprostu a timololu zjištěny konkrétně u jeho jednotlivých složek v klinických studiích, nebo byly hlášeny spontánně z praxe či se objevily v dostupné literatuře.

Latanoprost:

Tabulka 2 s nežádoucími účinky: Latanoprost

Třída orgánových systémů	**Nežádoucí účinky**
Infekce a infestace	Herpetická keratitida
Poruchy nervového systému	Závrať
Poruchy oka	Změny řas a chloupků očního víčka (prodloužení, zesílení, pigmentace, nárůst jejich počtu); keratitis punctata; periorbitální edém; iritida; uveitida; makulární edém včetně cystoidního makulárního edému); suché oko, keratitida, korneální edém; korneální eroze, trichiáza; cysta na duhovce; fotofobie; změny okolí oka a víčka, které mají za následek prohloubení záhybu očního víčka; edém očního víčka; lokalizovaná kožní reakce na očních

	víčkách, pseudopemfigoid oční spojivky[+]; ztmavnutí kůže víčka
Srdeční poruchy	Angina pectoris; nestabilní angina pectoris; palpitace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Astma; exacerbace astmatu; dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Nauzea*, zvracení*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie; artralgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest na hrudi

*Identifikováno s frekvencí méně časté
[+]Může potenciálně souviset s konzervační látkou benzalkonium-chloridem.

Timolol:

Tabulka 3 s nežádoucími účinky: Timolol-maleinát (oční podání)

Třída orgánových systémů	**Nežádoucí účinky**
Poruchy imunitního systému	Systémové alergické reakce zahrnující anafylaktickou reakci, angioedém, kopřivku, lokalizovanou a generalizovanou vyrážku, pruritus
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	Ztráta paměti, insomnie, deprese, noční můry, halucinace
Poruchy nervového systému	Cévní mozková příhoda, cerebrální ischemie, závrať, zvýšený výskyt známek a příznaků onemocnění myasthenia gravis, parestezie, bolest hlavy, synkopa
Poruchy oka	Odchlípení chorioidey po filtračním výkonu (viz bod 4.4), korneální eroze, 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 již

	přítomným bronchospastickým onemocněním), kašel, dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, zvracení, průjem, sucho v ústech, dysgeuzie, dyspepsie, nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kožní vyrážka, psoriáziformní vyrážka, exacerbace psoriázy, alopecie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Sexuální dysfunkce, snížené libido
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, únava

U pacientů s výrazně porušenou rohovkou byly, v souvislosti s použitím očních kapek obsahujících fosfáty, velmi vzácně hlášeny případy kalcifikace rohovky.

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

4.9 Předávkování

O předávkování latanoprostem/timololem u člověka nejsou k dispozici žádné informace.

Symptomy systémového předávkování timololem: bradykardie, hypotenze, bronchospazmus a srdeční zástava. Při těchto symptomech je léčba symptomatická a podpůrná. Studie ukázaly, že timolol nelze odstranit dialýzou.

Při předávkování latanoprostem nejsou kromě podráždění očí a překrvení spojivek známy žádné jiné oční nebo systémové nežádoucí účinky.

Při náhodném požití latanoprostu mohou být užitečné následující informace:

Léčba: V případě potřeby výplach žaludku

Symptomatická léčba: Latanoprost se extenzivně metabolizuje při prvním průchodu játry. Intravenózní infuze 3 µg/kg zdravým dobrovolníkům nevyvolala žádné symptomy, ale dávka 5,5-10 µg/kg způsobila nevolnost, bolest břicha, točení hlavy, únavu, návaly horkosti a pocení. Tyto příhody byly mírné až středně závažné, odeznívaly bez jakékoliv léčby, a to do 4 hodin po ukončení infuze.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologika, beta-blokátory – timolol, kombinace

ATC kód: S01E D51

Mechanizmus účinku
Přípravek Xaloptic Combi obsahuje dvě léčivé látky, a sice: latanoprost a timolol maleinát. Uvedené dvě látky snižují pomocí různých mechanizmů účinku zvýšený nitrooční tlak (IOP) a jejich kombinovaný účinek pak vede - ve srovnání s podáním jednotlivých látek samostatně - k aditivnímu snížení IOP.

Léčivá látka latanoprost, analog prostaglandinu $F_{2\alpha}$, je selektivní agonista prostanoidních FP receptorů, který snižuje nitrooční tlak zvýšením odtoku komorové vody z oka. Hlavní mechanizmus účinku látky je založen na zvýšení odtoku komorové vody uveosklerální cestou; kromě toho bylo u člověka zjištěno i určité zvýšení snadnosti odtoku (snížením trámčité odtokové rezistence). Latanoprost nevykazuje žádný výrazný vliv na produkci komorové vody, neovlivňuje ani hemato-okulární bariéru a nitrooční krevní oběh. Chronické podávání latanoprostu opicím po extrakapsulární extrakci čočky nemělo žádný vliv na retinální cévy, jak bylo patrné z vyšetření fluorescenční angiografií. Při krátkodobé léčbě pseudofakických pacientů nevyvolával latanoprost únik fluoresceinu do zadního segmentu očí.

Timolol je beta-1 a beta-2 (neselektivní) blokátor adrenergních receptorů, který nemá významnější skutečnou sympatomimetickou aktivitu, přímý myokardiálně depresivní nebo membrány stabilizující účinek. Timolol snižuje nitrooční tlak snížením tvorby tekutiny v ciliárním epitelu.

Přesný mechanizmus jeho účinku není zcela jasný, avšak pravděpodobně se jedná o inhibici zvýšené syntézy cyklického AMP způsobenou endogenní beta-adrenergní stimulací. Nebylo zjištěno, že by timolol výrazněji ovlivňoval propustnost hematookulární bariéry pro plazmatické proteiny. U králíků neměl timolol po dlouhodobé léčbě účinek na regionální krevní průtok okem.

Farmakodynamické účinky

Ve srovnání s podáváním samotného latanoprostu a timololu jednou denně vedlo podávání přípravku kombinace obou látek ve studiích za účelem stanovení dávky k signifikantně vyššímu poklesu průměrného každodenního IOP. Ve dvou kontrolovaných, dvojitě zaslepených, šestiměsíčních klinických studiích byl účinek na snižování IOP kombinovaného přípravku latanoprostu a timololu srovnáván s účinkem latanoprostu a timololu v rámci monoterapie u pacientů s IOP nejméně 25 mm Hg nebo vyšším. Po 2-4 týdnech na timololu (kdy průměrný pokles IOP od zahájení studie činil 5 mm Hg) byl po dalších 6 měsících léčby kombinovaným přípravkem s latanoprostem a timololem (dvakrát denně) pozorován další pokles průměrného IOP o 3,1 mm, 2,0 mm respektive 0,6 mm Hg. Účinek kombinovaného přípravku latanoprostu a timololu na snížení IOP přetrvával i během šestiměsíční navazující otevřené studie.

Stávající údaje naznačují, že večerní podávání může být pro snižování IOP účinnější než podávání ranní. Avšak při úvahách, kterou z dávkovacích variant u daného pacienta zvolit, zda ranní či večerní, je dobré zohlednit jeho životní styl a pacientovu pravděpodobnou preferenci.

Je též třeba mít na paměti, že v případě nedostatečné účinnosti dané fixní kombinace může být vhodné použít samotný timolol nebo latanoprost jednou denně, které mohou být dle výsledků příslušných studií dostatečně účinné i samotné.

Účinek kombinovaného přípravku latanoprostu a timololu nastupuje do jedné hodiny a maximálního účinku je dosaženo do šesti až osmi hodin po podání. Odpovídající účinek z hlediska snížení IOP se pak při opakovaném podávání udržuje po dobu až 24 hodin po podání.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Latanoprost

Latanoprost je isopropyl ester, který je předstupněm léčivé látky a sám o sobě není účinný. Biologickou účinnost však získává hydrolýzou esterázami v rohovce na kyselinu latanoprostu. Tento předstupeň léčivé látky je dobře resorbován rohovkou a veškerá látka, jež se dostává do nitrooční tekutiny, se hydrolyzuje během svého průchodu rohovkou. Studie u člověka svědčí o tom, že maximálních koncentrací v nitrooční tekutině, přibližně 15-30 ng/ml, je dosaženo za přibližně dvě hodiny po lokální aplikaci samotného latanoprostu. Po lokálním podání opicím se latanoprost distribuuje převážně do oblasti předního segmentu oka, ve spojivek a očních víček.

Kyselina latanoprostová má plazmatickou clearance 0,40 l/h/kg a malý distribuční objem 0,16 l/kg, z čehož vyplývá krátký biologický poločas v plazmě. 17 minut po očním podání je systémová biologická dostupnost kyseliny latanoprostové 45%. Kyselina latanoprostová se váže na bílkoviny v 87%.

V oku nedochází prakticky k žádnému metabolismu kyseliny latanoprostu. Látka se metabolizuje především v játrech. U hlavních metabolitů, kterými jsou 1,2-dinor a 1,2,3,4-tetranor-metabolity, nebyla ve studiích na zvířatech zjištěna žádná nebo jen velmi malá biologická aktivita. Tyto metabolity se vylučují převážně močí.

Timolol
Maximální koncentrace timololu v nitrooční tekutině se dosáhne přibližně do 1 hodiny po lokálním podání. Část dávky se absorbuje systémově a maximální plazmatické koncentrace 1 ng/ml se dosahuje do 10-20 minut po místním podání jedné kapky do každého oka jedenou denně (300 mikrogramů/den). Biologický poločas timololu v plazmě je přibližně 6 hodin. Timolol se rozsáhle metabolizuje v játrech. Metabolity se vylučují do moče spolu s určitým množstvím nezměněného timololu.

Latanoprost/timolol
Mezi latanoprostem a timololem sice nebyly zjištěny žádné farmakokinetické interakce, avšak ve srovnání s monoterapií byl po podání kombinovaného přípravku latanoprostu a timololu zjištěn za 1-4 hodiny po podání přibližně dvojnásobný nárůst koncentrace kyseliny latanoprostu v nitrooční tekutině.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bezpečnostní profil jednotlivých komponent, oční i systémový, je dobře znám. Nezjistily se nežádoucí oční a systémové účinky u králíků léčených lokálně fixní kombinací nebo současným podáváním latanoprostu a timololu v očním roztoku. Farmakologické studie bezpečnosti, studie genotoxicity a karcinogenity prováděné s každou ze složek neprokázaly žádné zvláštní riziko pro člověka. Latanoprost neovlivňoval hojení ran na rohovce oka králíků, zatímco timolol inhiboval tento proces u oka králíků a opic, pokud byl podán častěji než jednou denně.

U latanoprostu nebyl zjištěn účinek na samčí a samičí fertilitu u potkanů, ani teratogenní potenciál u potkanů a králíků. Po intravenózních dávkách až do 250 μg/kg/den nebyla u potkanů pozorována embryotoxicita. Nicméně latanoprost vykazoval embryofetální toxicitu u králíků po intravenózní dávce 5 μg/kg/den (přibližně 100násobek klinické dávky) a vyšší, která byla charakterizována zvýšeným výskytem pozdní resorpce a potratů a sníženou hmotností plodu.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný

Hydrogenfosforečnan sodný
Benzalkonium-chlorid
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Ve studiích *in vitro* bylo zjištěno, že jestliže jsou s kombinovaným přípravkem latanoprostu a timololu aplikovány oční kapky obsahující thiomersal, dochází k precipitaci. Při současném podávání takových léků s přípravkem Xaloptic Combi mají být jednotlivé oční kapky aplikovány v odstupu nejméně pěti minut.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti:	2 roky
Doba použitelnosti po prvním otevření:	28 dnů
Podmínky uchovávání po prvním otevření:	Uchovávejte při teplotě do 25 ºC, lahvičku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte a převážejte chlazené (2°C - 8 ºC).
Podmínky uchovávání po prvním otevření léčivého přípravku – viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvička LDPE o objemu 5 ml, kapací aplikátor (se zašpičatělým kapátkem), HDPE šroubovací uzávěr a LDPE vrchní ochranný kryt.

Jedna lahvička obsahuje 2,5 ml roztoku očních kapek.

Přípravek Xaloptic Combi je k dispozici v následujících velikostech balení:
1 lahvička obsahuje 2,5 ml očních kapek
3 lahvičky, z nichž každá obsahuje 2,5 ml očních kapek
6 lahviček, z nichž každá obsahuje 2,5 ml očních kapek

Na trhu nemusejí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vrchní ochranný kryt se musí před použitím odstranit.

Všechen nespotřebovaný léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA
19 Pelplińska Street, 83-200 Starogard Gdański, Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

64/422/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 8. 2011
Datum prodloužení registrace: 13. 10. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 2. 2023