

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xaloptic Combi Neo 50 mikrogramov/ml + 5 mg/ml očné roztokové kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 50 mikrogramov latanoprostu a 5 mg timololu (vo forme maleátu).

Jedna kvapka obsahuje približne 1,5 mikrogramu latanoprostu a približne 205 mikrogramov timolólium-hydrogen-maleátu (čo zodpovedá približne 150 mikrogramom timololu). Veľkosť jednej kvapky je približne 30 mikrolitrov.

Pomocná látka so známym účinkom: fosforečnany.

Každý ml roztoku obsahuje 6,2 mg monohydrátu dihydrogenfosforečnanu sodného a 2,6 mg hydrogenfosforečnanu sodného (obsahuje celkovo 6 mg fosforečnanov).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Očné roztokové kvapky (očné kvapky).

Číry, bezfarebný roztok.

Osmolalita: 250 ~ 320 mOsmol/kg

pH: 5,5 – 6,5

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xaloptic Combi Neo je indikovaný u dospelých (vrátane starších pacientov) na zníženie vnútroočného tlaku (VOT) u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom a očnou hypertenziou, ktorí nedostatočne reagujú na lokálne betablokátory alebo analógy prostaglandínov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí pacienti (vrátane starších pacientov)

Odporúčaná liečba je jedna očná kvapka do postihnúťého oka (očí) jedenkrát denne.

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospelievajúcich nebola stanovená.

Spôsob podávania

Podanie do oka.

Xaloptic Combi Neo očné roztokové kvapky sú sterilný roztok, ktorý neobsahuje konzervačnú látku. Aby sa predišlo znečisteniu špičky kvapkadla a roztoku, je potrebné dbať na to, aby sa špička kvapkadla fľašky nedotýkala očných viečok, okolitých oblastí ani iných povrchov.

Pri použití nazolakrimálnej oklúzie alebo zatvorení očných viečok na 2 minúty sa znižuje systémová absorpcia. To môže viesť k zníženiu systémových vedľajších účinkov a nárastu lokálnej aktivity.

Kontaktné šošovky je potrebné pred aplikáciou očných kvapiek vybrať a môžu sa znova vložiť po 15 minútach (pozri časť 4.4).

Ak sa používa viac ako jeden lokálny očný liek, lieky sa majú podávať s odstupom najmenej piatich minút.

4.3 Kontraindikácie

Xaloptic Combi Neo je kontraindikovaný u pacientov s:

- Reaktívnym ochorením dýchacích ciest vrátane bronchiálnej astmy alebo bronchiálnej astmy v anamnéze, alebo so závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc.
- Sínusovou bradykardiou, syndrómom chorého sínusu, sinoatriálnou bloádou, atrioventrikulárnou bloádou druhého alebo tretieho stupňa, ktorá nie je kontrolovaná kardiostimulátorom, manifestným srdcovým zlyhávaním, kardiogénnym šokom.
- Precitlivenosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Systémové účinky

Tak ako iné lokálne aplikované očné lieky, aj latanoprost+timolol sa absorbuje systémovo. Vzhľadom na betaadrenergickú zložku timolol sa môžu vyskytnúť rovnaké typy kardiovaskulárnych, pľúcnych a iných nežiaducich reakcií, aké sa pozorovali pri systémových betaadrenergických blokádach. Výskyt systémových nežiaducich reakcií po lokálnom očnom podaní je nižší ako pri systémovom podaní. Na účely zníženia systémovej absorpcie pozri časť 4.2.

Poruchy srdca

U pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami (napr. ischemická srdcová choroba, 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 nežiaducich reakcií.

Vzhľadom na ich negatívny účinok na čas kondukcie sa majú betablokátory podávať len s opatrnosťou u pacientov so srdcovou bloádou prvého stupňa.

Po podaní timololu boli hlásené srdcové reakcie a zriedkavo aj úmrtie v súvislosti so srdcovým zlyhaním.

Poruchy ciev

Pacienti so závažnou poruchou/ochoreniami periférnej cirkulácie (t. j. závažné formy Raynaudovej choroby alebo Raynaudovho syndrómu) sa majú liečiť s opatrnosťou.

Poruchy dýchania

Po podaní niektorých očných betablokátorov boli hlásené respiračné reakcie vrátane smrti v dôsledku bronchospazmu u pacientov s astmou. Latanoprost+timolol sa má používať s opatrnosťou u pacientov s miernou/stredne závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) a len ak potenciálny prínos prevažuje potenciálne riziko.

Hypoglykémia/diabetes

Betablokátory sa majú podávať s opatrnosťou pacientom so spontánnou hypoglykémiou alebo pacientom s labilným diabetom, pretože betablokátory môžu maskovať prejavy a príznaky akútnej hypoglykémie.

Hypertyreóza

Betablokátory tiež môžu maskovať prejavy hypertyroidizmu.

Ochorenia rohovky

Betablokátory na očné použitie môžu vyvolať suchosť očí. Pacienti s ochoreniami rohovky majú byť liečení s opatrnosťou.

Ostatné betablokátory

Účinok na vnútroočný tlak alebo známe účinky systémovej betablokády sa môžu zosilniť, ak sa timolol podáva pacientom, ktorí už užívajú systémový betablokátor. Reakciu týchto pacientov je potrebné dôkladne sledovať. Použitie dvoch lokálnych betaadrenergických blokátorov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Anafylaktické reakcie

Počas užívania betablokátorov môžu byť pacienti s atopiou v anamnéze alebo závažnou anafylaktickou reakciou na rôzne alergény v anamnéze reaktívnejší na opakované vystavenie takýmto alergénom a nereagovať na bežné dávky adrenalínu používané na liečbu anafylaktických reakcií.

Odlúčenie chorioidey

Po podávaní liečby na znižovanie tvorby komorovej vody (napr. timolol, acetazolamid) po filtračných zákrokoch bolo hlásené odlúčenie chorioidey.

Chirurgická anestéza

Oftalmologické prípravky s betablokátormi môžu blokovať systémové účinky betaagonistov, napr. adrenalínu. Ak pacient dostáva timolol, anesteziológ má byť o tom informovaný.

Súbežná liečba

Timolol môže interagovať s inými liekmi (pozri časť 4.5).

Iné analógy prostaglandínov

Súbežné užívanie dvoch alebo viacerých prostaglandínov, analógov prostaglandínov alebo derivátov prostaglandínov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Zmeny pigmentácie dúhovky

Latanoprost môže postupne meniť farbu očí zvyšovaním množstva hnedého pigmentu v dúhovke. Podobne ako pri skúsenostiach s očnými kvapkami s latanoprostom, sa pozoroval nárast pigmentácie dúhovky u 16 – 20 % všetkých pacientov liečených latanoprostom+timololom až počas jedného roka (na základe fotografií). Tento účinok sa pozoroval prevažne u pacientov so zmiešanou farbou dúhovky, t. j. zelenohnedou, žltohnedou alebo modrosivohnedou, a je spôsobený zvýšeným obsahom melanínu v stromálnych melanocytoch dúhovky. Hnedá pigmentácia okolo zrenice sa zvyčajne šíri zo stredu smerom k okraju postihnutých očí, ale celá dúhovka alebo jej časti môžu zhnednúť. U pacientov s homogénne modrými, sivými, zelenými alebo hnedými očami sa táto zmena v klinických štúdiách s latanoprostom počas dvoch rokov liečby pozorovala len zriedkavo.

K zmene zafarbenia dúhovky dochádza pomaly a nemusí byť badateľná niekoľko mesiacov až rokov a nebola spojená so žiadnymi príznakmi ani patologickými zmenami.

Po ukončení liečby sa nepozorovalo ďalšie zvýšenie hnedého pigmentu v dúhovke, ale výsledná zmena farby môže zostať trvalá.

Liečbou nie sú ovplyvnené névy ani pigmentové škvrny na dúhovke.

Nebola pozorovaná kumulácia pigmentu v trabekulárnej sieťovine alebo na inom mieste v prednej komore, pacienti však majú byť pravidelne kontrolovaní a v závislosti od klinického stavu sa liečba môže ukončiť, ak dôjde k zvýšenej pigmentácii dúhovky.

Pred začatím liečby majú byť pacienti informovaní o možnosti zmeny farby očí. Unilaterálna liečba môže viesť k trvalej heterochrómi.

Zmeny na očných viečkach a mihalniciach

V súvislosti s používaním latanoprostu bolo hlásené stmavnutie pokožky očných viečok, ktoré môže byť reverzibilné. Latanoprost môže postupne meniť mihalnice a jemné ochlpenie na liečenom oku. Tieto zmeny zahŕňajú zväčšenú dĺžku, hrúbku, pigmentáciu a počet mihalníc či chĺpkov a nesprávny smer rastu mihalníc. Zmeny na mihalniciach sú reverzibilné po ukončení liečby.

Glaukóm

Skúsenosti s používaním latanoprostu v prípade zápalového, neovaskulárneho alebo chronického glaukómu so zatvoreným uhlom, glaukómu s otvoreným uhlom u pseudofakických pacientov a u pacientov s pigmentovaným glaukómom nie sú zdokumentované. Latanoprost nemá žiadny alebo len malý účinok na zrenicu, ale žiadna skúsenosť v prípade akútneho záchvatu pri glaukóme so zatvoreným uhlom nie je zdokumentovaná. Preto sa odporúča pri týchto stavoch používať latanoprost+timolol s opatnosťou, pokiaľ sa nezíska viac skúseností.

Herpetická keratitída

Latanoprost sa má používať opatrne u pacientov s anamnézou herpetickej keratitídy a v prípadoch aktívnej herpes simplex keratitídy a u pacientov s anamnézou rekurentnej herpetickej keratitídy špecificky spojenej s prostaglandínovými analógmi je potrebné sa mu vyhýbať.

Makulárny edém

Počas liečby latanoprostom bol hlásený makulárny edém vrátane cystoidného makulárneho edému. Tieto hlásenia sa vyskytli najmä u afakických pacientov, u pseudofakických pacientov s natrhnutým zadným puzdrom šošovky alebo u pacientov so známymi rizikovými faktormi makulárneho edému. Latanoprost a timolol sa má u týchto pacientov používať s opatnosťou.

Používanie kontaktných šošoviek

Pacienti si majú pred použitím tohto lieku vybrať kontaktné šošovky a vložiť ich späť 15 minút po použití (pozri časť 4.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli vykonané žiadne špecifické štúdie liekových interakcií s latanoprostom+timololom.

Po súbežnom očnom podaní dvoch analógov prostaglandínu boli hlásenia o paradoxnom zvýšení vnútroočného tlaku. Preto sa neodporúča používať dva alebo viac prostaglandínov, analógov prostaglandínu ani derivátov prostaglandínu.

Pri súbežnom podávaní očného roztoku betablokátorov s perorálnymi blokátormi kalciových kanálov, betaadrenergickými blokátormi, antiarytmikami (vrátane amiodarónu), náprstníkovými glykozidmi, parasympatomimetikami a guanetidínom existuje možnosť aditívnych účinkov, ktoré vedú k hypotenzii a/alebo výraznej bradykardii.

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

Účinok na vnútroočný tlak alebo známe účinky systémovej betablokády sa môžu zosilniť, ak sa latanoprost+timolol podáva pacientom, ktorí už dostávajú perorálny betaadrenergický blokátor, a použitie dvoch alebo viacerých lokálnych betaadrenergických blokátorov sa neodporúča.

Príležitostne bola hlásená mydriáza vyplývajúca zo súbežného užívania betablokátorov na očné použitie a adrenalínu (epinefrínu).

Hypertenzná reakcia na náhle vysadenie klonidínu sa môže pri užívaní betablokátorov zintenzívniť.

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

V štúdiách na zvieratách sa nezistil žiadny vplyv latanoprostu ani timololu na plodnosť samcov alebo samičiek.

Gravidita

Latanoprost

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití latanoprostu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Timolol

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití timololu u gravidných žien. Timolol sa nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Na zníženie systémovej absorpcie pozri časť 4.2.

Epidemiologické štúdie neodhalili malformačné účinky, ale poukazujú na riziko spomalenia intrauterinného rastu pri perorálnom podávaní betablokátorov. Okrem toho sa u novorodencov pri podávaní betablokátorov až do pôrodu, pozorovali prejavy a príznaky betablokády (napr. bradykardia, hypotenzia, respiračná tieseň a hypoglykémia). Ak sa latanoprost+timolol podáva až do pôrodu, novorodenca bude počas prvých dní života potrebné starostlivo sledovať.

V dôsledku toho sa latanoprost+timolol nemá používať počas tehotenstva (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Betablokátory sa vylučujú do materského mlieka. Pri terapeutických dávkach timololu v očných kvapkách však nie je pravdepodobné, že by bolo v materskom mlieku prítomné dostatočné množstvo na vyvolanie klinických príznakov betablokády u dojčat'a. Informácie o znížení systémovej absorpcie nájdete v časti 4.2.

Latanoprost a jeho metabolity môžu prechádzať do materského mlieka. Latanoprost+timolol sa preto nemá používať u dojčiacich žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Latanoprost+timolol má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Tak ako pri iných očných prípravkoch, aj instilácia očných kvapiek môže spôsobiť prechodné rozmazané videnie. Kým sa tento stav neupraví, pacienti nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V prípade latanoprostu sa väčšina nežiaducich reakcií týka očného systému. Podľa údajov z predĺženej fázy pivotných štúdií s latanoprostom+timololom sa u 16 – 20 % pacientov vyvinula zvýšená pigmentácia dúhovky, ktorá môže byť trvalá. V otvorenej 5-ročnej štúdii bezpečnosti s latanoprostom sa u 33 % pacientov vyvinula pigmentácia dúhovky (pozri časť 4.4). Ostatné očné nežiaduce reakcie sú vo všeobecnosti prechodné a vyskytujú sa po podaní dávky. Najzávažnejšie nežiaduce reakcie v súvislosti s timololom sú systémového charakteru vrátane bradykardie, arytmie, kongestívneho srdcového zlyhávania, bronchospazmu a alergických reakcií.

Podobne ako iné lokálne aplikované očné lieky, aj timolol sa vstrebáva do systémového obehu. To môže spôsobiť podobné nežiaduce účinky, ako boli pozorované pri systémových betablokátoroch. Výskyt systémových nežiaducich reakcií po lokálnom očnom podaní je nižší ako pri systémovom podaní. Uvedené nežiaduce reakcie zahŕňajú reakcie pozorované v rámci skupiny očných betablokátorov.

Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou, ktoré sa pozorovali v klinických štúdiách s latanoprostom+timololom, sú uvedené nižšie.

Nežiaduce reakcie sú rozdelené podľa častosti výskytu nasledovne: 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 ($< 1/10\,000$) a neznáme (častosť výskytu nie je možné z dostupných údajov odhadnúť).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie pozorované v štúdiách s latanoprostom+timololom

Trieda orgánovej sústavy	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
Poruchy nervovej sústavy			Bolesť hlavy
Poruchy oka	Hyperpigmentácia dúhovky	Bolesť očí, podráždenie očí (vrátane štipania, pálenia, svrbenia, pocitu cudzieho telesa)	Poruchy rohovky, konjunktivitída, blefaritída, hyperémia oka, rozmazané videnie, zvýšené slzenie
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Vyrážka, svrbenie

Dodatočné nežiaduce reakcie špecifické pre použitie jednotlivých zložiek latanoprostu+timololu boli hlásené buď v klinických štúdiách, spontánných hláseniach alebo v dostupnej literatúre.

V prípade latanoprostu to sú:

Tabuľka nežiaducich reakcií 2: Latanoprost

Trieda orgánovej sústavy	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Herpetická keratitída
Poruchy nervovej sústavy	Závraty
Poruchy oka	Zmeny mihalníc a chĺpkov očného viečka (zväčšená dĺžka, hrúbka, pigmentácia a počet mihalníc); bodkovitá keratitída, periorbitálny edém; iritída; uveitída; makulárny edém vrátane cystoidného makulárneho edému; suché oči; keratitída; edém rohovky; erózia rohovky; trichiáza; cysta dúhovky; fotofóbia; periorbitálne zmeny a zmeny očných viečok vedúce k prehĺbeniu ryhy očného viečka; edém očného viečka; lokalizovaná kožná reakcia na očných viečkach; pseudopemfigoid očnej spojovky ⁺ ; stmavnutie kože na očných viečkach
Poruchy srdca	Angína pectoris; nestabilná angína pectoris; palpitácie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Astma; zhoršenie astmy; dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevoľnosť*; vracanie*

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia; artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť na hrudníku

* Identifikované po uvedení na trh s odhadovanou častotou výskytu - menej časté.

+ Môže súvisieť s konzervačnou látkou benzalkónium-chlorid.

V prípade timololu to sú:

Tabuľka nežiaducich reakcií 3: Timolólum-hydrogen-maleát (očné podanie)

Trieda orgánovej sústavy	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému	Systémové alergické reakcie vrátane anafylaktickej reakcie, angioedému, urtikárie, lokalizovanej a generalizovanej vyrážky, pruritus
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia
Psychické poruchy	Strata pamäti, nespavosť, depresia, nočné mory, halucinácie
Poruchy nervovej sústavy	Mozgovo-cievna príhoda, mozgová ischemia, závraty, zhoršenie prejavov a príznakov myastenie gravis, parestézia, bolesť hlavy, synkopa
Poruchy oka	Odlúčenie cievnatky po filtračnej operácii (pozri časť 4.4), erózia rohovky, keratitída, diplopia, znížená citlivosť rohovky, prejavy a príznaky podráždenia oka (napr. pálenie, pichanie, svrbenie, slzenie a začervenanie), suché oči, ptóza, blefaritída, rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus
Poruchy srdca	Zástava srdca, srdcové zlyhanie, atrioventrikulárny blok, kongestívne srdcové zlyhávanie, bolesť na hrudníku, arytmia, bradykardia, edém, palpitácie
Poruchy ciev	Studené ruky a nohy, hypotenzia, Raynaudov fenomén
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Bronchospazmus (prevažne u pacientov s už existujúcim bronchospastickým ochorením), kašeľ, dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha, vracanie, hnačka, sucho v ústach, dysgeúzia, dyspepsia, nevoľnosť
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Kožná vyrážka, psoriaziformná vyrážka, exacerbácia psoriázy, alopecia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia
Poruchy reprodukčnej sústavy a prsníkov	Sexuálna dysfunkcia, znížená sexuálna túžba
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia, únava

U niektorých pacientov s významným poškodením rohovky boli veľmi zriedkavo hlásené prípady kalcifikácie rohovky v súvislosti s používaním očných kvapiek s obsahom fosforečnanov.

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

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o predávkovaní latanoprostom+timololom u ľudí.

Príznaky

Príznaky systémového predávkovania timololom sú: bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus a zástava srdca.

Okrem podráždenia očí a spojivkovej hyperémie nie sú známe žiadne iné očné ani systémové vedľajšie účinky pri predávkovaní latanoprostom.

Liečba

Ak sa objavia príznaky predávkovania, liečba by mala byť symptomatická a podporná.

V prípade náhodného perorálneho požitia môžu byť užitočné nasledujúce informácie:

Štúdie preukázali, že sa timolol ľahko nedialyzuje. V prípade potreby výplach žalúdka. Latanoprost sa extenzívne metabolizuje počas prvého prechodu pečeňou. Intravenózna infúzia 3 mikrogramov/kg u zdravých dobrovoľníkov nespôsobila žiadne príznaky, ale dávka 5,5 – 10 mikrogramov/kg spôsobila nevoľnosť, bolesti brucha, závraty, únavu, návaly horúčavy a potenie. Tieto udalosti boli mierne až stredne závažné a ustúpili bez liečby do 4 hodín po ukončení infúzie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologiká - betablokátory – timolol, kombinácie

ATC kód: S01ED51

Mechanizmus účinku

Latanoprost+timolol pozostáva z dvoch zložiek: latanoprostu a timololólium-hydrogen-maleátu. Tieto dve zložky znižujú zvýšený vnútroočný tlak (VOT) rôznymi mechanizmami účinku a kombinovaný účinok vedie k ďalšiemu zníženiu VOT v porovnaní s podávaním každej zo zložiek samostatne.

Latanoprost, analóg prostaglandínu F2 alfa, je selektívny agonista prostanoidného FP receptora, ktorý znižuje VOT zvýšením odtoku komorového moku. Hlavným mechanizmom účinku je zvýšený uveosklerálny odtok. Okrem toho bolo u človeka hlásené určité zvýšenie možnosti odtoku (pokles odporu trabekulárneho odtoku). Latanoprost nemá významný vplyv na tvorbu komorového moku, krvno-vodnú bariéru ani na vnútroočný krvný obeh. Chronická liečba latanoprostom v očiach opíc, ktoré podstúpili extrakapsulárnu extrakciu šošovky, nemala vplyv na krvné cievy sietnice, ako sa stanovilo fluoresceínovou angiografiou. Latanoprost nevyvolával únik fluoresceínu do zadného segmentu pseudofakických očí u ľudí počas krátkodobej liečby.

Timolol je beta-1 a beta-2 (neselektívny) blokátor adrenergických receptorov, ktorý nemá žiadny významný vnútorný sympatomimetický, priamy myokardiálny depresívny ani membrány stabilizujúci účinok. Timolol znižuje VOT znížením tvorby komorového moku v ciliárnom epiteli.

Presný mechanizmus účinku nie je jasne stanovený, ale je pravdepodobná inhibícia zvýšenej syntézy cyklického AMP spôsobenej endogénnou betaadrenergickou stimuláciou. Nezistilo sa, že by timolol významne ovplyvňoval priepustnosť krvno-vodnej bariéry pre plazmatické bielkoviny. U králikov nemal timolol po chronickej liečbe žiadny vplyv na regionálny očný prietok krvi.

Farmakodynamické účinky

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V štúdiách zameraných na stanovenie dávky latanoprost+timolol viedol k významne väčšiemu poklesu priemerného diurnálneho VOT v porovnaní s latanoprostom a timololom podávanými jedenkrát denne v monoterapii. V dvoch dobre kontrolovaných dvojito zaslepených šesťmesačných klinických štúdiách

sa účinkom latanoprostu a timololu na zníženie VOT porovnával s podávaním latanoprostu a timololu v monoterapii u pacientov s VOT najmenej 25 mm Hg alebo viac. Po 2 až 4 týždňoch úvodnej („run-in“) fázy s timololom (priemerný pokles VOT od zaradenia do štúdie o 5 mm Hg) sa pozoroval ďalší pokles priemerného diurnálneho VOT po 6 mesiacoch liečby o 3,1; 2,0 a 0,6 mm Hg, pre latanoprost+timolol, latanoprost a timolol (dvakrát denne) v tomto poradí. Účinok latanoprostu+timololu na zníženie VOT sa zachoval aj v 6-mesačnom otvorenom predĺžení týchto štúdií.

Existujúce údaje naznačujú, že večerné dávkovanie môže byť pri znižovaní VOT účinnejšie než ranné dávkovanie. Pri zvažovaní odporúčania ranného alebo večerného dávkovania je však potrebné dostatočne zvážiť životný štýl pacienta a pravdepodobnosť dodržiavania jeho liečby.

Treba mať na pamäti, že v prípade nedostatočnej účinnosti fixnej kombinácie výsledky štúdií naznačujú, že použitie podania nefixnej kombinácie timololu dvakrát denne a latanoprostu jedenkrát denne môže byť stále účinné.

Nástup účinku latanoprostu+timololu je do jednej hodiny a maximálny účinok sa dostavuje do šiestich až ôsmich hodín. Preukázalo sa, že primeraný účinok na zníženie VOT je prítomný až 24 hodín po podaní viacerých dávok.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Latanoprost

Absorpcia

Latanoprost je izopropylesterový prekurzor liečiva, ktorý je sám o sebe neúčinný, ale po hydrolýze esterázami v rohovke na kyselinu latanoprostu sa stáva biologicky aktívny. Prekurzor sa veľmi dobre vstrebáva cez rohovku a všetko liečivo, ktoré vstupuje do komorového moku, sa hydrolyzuje počas prechodu cez rohovku.

Distribúcia

Štúdie u ľudí naznačujú, že maximálna koncentrácia v komorovom moku, približne 15 – 30 ng/ml, sa dosahuje približne o 2 hodiny po lokálnom podaní samotného latanoprostu. Po lokálnom podaní u opíc sa latanoprost distribuuje predovšetkým do predného segmentu, spojiviek a do očných viečok.

Kyselina latanoprostu má plazmatický klírens 0,40 l/h/kg a malý distribučný objem v hodnote 0,16 l/kg, čoho následkom je rýchly polčas rozpadu v plazme, a to 17 minút. Po lokálnom očnom podaní je systémová biologická dostupnosť kyseliny latanoprostu 45 %. Väzba kyseliny latanoprostu na plazmatické bielkoviny je 87 %.

Biotransformácia a eliminácia

K metabolizácii kyseliny latanoprostu v oku prakticky nedochádza. Hlavná metabolizácia nastáva v pečeni. Hlavné metabolity, 1,2-dinor a 1,2,3,4-tetranorový metabolit, neprejavujú žiadny alebo len slabý biologický účinok v štúdiách na zvieratách a vylučujú sa predovšetkým močom.

Timolol

Absorpcia a distribúcia

Maximálna koncentrácia timololu v komorovom moku sa dosahuje približne o 1 hodinu po lokálnom podaní očných kvapiek. Časť dávky sa absorbuje systémovo a maximálna plazmatická koncentrácia 1 ng/ml sa dosahuje 10 – 20 minút po lokálnom podaní jednej kvapky do každého oka jedenkrát denne (300 mikrogramov/deň).

Biotransformácia

Polčas rozpadu timololu v plazme je približne 6 hodín. Timolol sa značne metabolizuje v pečeni.

Eliminácia

Metabolity sa vylučujú do moču spolu s nezmeneným timololom.

Latanoprost+timolol

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Nepozorovali sa farmakokinetické interakcie medzi latanoprostom a timololom, hoci v porovnaní s monoterapiou dochádza k približne dvojnásobnému zvýšeniu koncentrácie kyseliny latanoprostu v komorovom moku 1 – 4 hodiny po podaní latanoprostu+timololu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Očný a systémový bezpečnostný profil jednotlivých zložiek je dobre známy. Nezistili sa očné ani systémové nežiaduce účinky u králikov lokálne liečených fixnou kombináciou alebo súčasne podávaným očným roztokom latanoprostu a timololu. Štúdie farmakologickej bezpečnosti, genotoxicity a karcinogenity s každou zo zložiek neodhalili žiadne osobitné riziká pre ľudí. Latanoprost neovplyvňoval hojenie rán na rohovke oka králika, zatiaľ čo timolol inhiboval tento proces v oku králika a opice, ak sa podával častejšie ako jedenkrát denne.

V prípade latanoprostu sa nestanovil účinok na samčiu a samičiu plodnosť u potkanov, ani teratogénny potenciál u potkanov a králikov. Po intravenózných dávkach až do 250 mikrogramov/kg/deň nebola u potkanov pozorovaná embryotoxicita. Avšak po intravenózne dávke 5 mikrogramov/kg/deň (približne 100-násobok klinickej dávky) a viac latanoprost spôsobil embryofetálnu toxicitu u králikov charakterizovanú zvýšeným výskytom neskorej resorpcie a potratov a zníženou hmotnosťou plodu.

Timolol nepreukazoval účinky na samčiu a samičiu plodnosť u potkanov ani teratogénny potenciál u myší, potkanov a králikov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný,
hydrogenfosforečnan sodný,
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
polysorbát 80,
edetát disodný,
hydroxid sodný (na úpravu pH),
zriedená kyselina chlorovodíková (na úpravu pH),
voda na injekcie.

6.2 Inkompatibility

Štúdie *in vitro* preukázali, že ak sa očné roztokové kvapky s latanoprostom+timololom kombinujú s očnými kvapkami s obsahom tiomerzalu, dochádza ku precipitácii. Ak sa takéto lieky používajú súčasne s očnými roztokovými kvapkami Xaloptic Combi Neo, časový interval medzi podaním jednotlivých očných kvapiek má byť aspoň päť minút.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení:

2,5 ml: 30 dní

7,5 ml: 90 dní.

Osobitné upozornenia na uchovávanie po prvom otvorení:

Uchovávajte pri teplote do 25 °C, fľašku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Neuchovávajte v mrazničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Fľašku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Neuchovávajte v mrazničke.

Po prvom otvorení:
Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie pozostáva z HDPE fľašky uzavretej viacdávkovým kvapkadlom (PP, HDPE, LDPE) s pumpičkou, HDPE uzáverom a PP výbežkom na pridržiavanie.
Každá 2,5 ml fľaška s roztokom obsahuje najmenej 60 kvapiek.
Každá 7,5 ml fľaška s roztokom obsahuje najmenej 180 kvapiek.

Xaloptic Combi Neo očné roztokové kvapky sú dostupné v nasledujúcich veľkostiach balenia:
1 fľaška x 2,5 ml
1 fľaška x 7,5 ml
2 fľašky x 7,5 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

64/0083/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2026