LATAMOLOL (0.05mg+5mg)/ml eye drops solution

LATANOPROST/TIMOLOL

Alvogen

1. ชื่อเภสัชภัณฑ์

ยาหยอดตาลาทาโมลอล

2. ส่วนประกอบทั้งชนิดและปริมาณ

ยาหยอดตาปริมาตร 1 มิลลิลิตร ประกอบด้วย

- Latanoprost 50 ไมโครกรัม
- Timolol maleate 6.83 มิลลิกรัม เทียบเท่ากับ timolol 5 มิลลิกรัม

3. รูปแบบเภสัชภัณฑ์

น้ำยาปราศจากเชื้อสำหรับหยอดตา ใสไม่มีสี

4. คุณลักษณะทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

ลดความดันตา (elevated intraocular pressure (IOP)) ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคต้อหินชนิดมุมเปิด (open-angle glaucoma) หรือผู้ที่มีความดันตาสูง (ocular hypertension) ซึ่งไม่ตอบสนองต่อยา β-blocker ที่ใช้เฉพาะที่, อนุพันธ์ของ prostaglandin หรือ ยาลดความดันตาอื่นๆ และผู้ป่วยเหมาะสมที่จะรับการรักษาด้วยยาสูตรผสมที่เหมาะสม

4.2 ขนาดและวิธีการบริหารยา

ขนาดการรักษา

ผู้ใหญ่: 1 หยด หยอดเข้าตา วันละ 1 ครั้ง

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาผลการใช้ยา Latanoprost ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวัง

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาผลการใช้ยา Latanoprost ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวัง

การบริหารยา

ควรถอดเลนส์สัมผัสก่อนการหยอดยา กรณีที่ผลิตภัณฑ์มีส่วนประกอบ benzalkonium chloride ควรใส่เลนส์สัมผัส (contact lenses) ภายหลังหยอดตา 15 นาที หากผู้ป่วยได้รับยาหยอดตาอื่นร่วมด้วย ควรทิ้งระยะห่างระหว่างการใช้ยาหยอดตาชนิดอื่นๆ อย่างน้อย 5 นาที

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มี

- ภาวะไวเกินต่อ latanoprost, timolol, benzalkonium chloride หรือส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์
- โรคของทางเดินหายใจที่ยังไม่สงบ รวมทั้งโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังชนิดรุนแรง (severe chronic obstructive pulmonary disease) และมีประวัติโรคหอบหืด
- ภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติ (Sinus bradycardia), atrioventricular block ระดับ 2 หรือ 3, ภาวะหัวใจล้มเหลวชัดเจน (overt cardiac failure) หรือภาวะช็อกจากหัวใจ (cardiogenic shock)

4.4 คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา

Latanoprost

- การเปลี่ยนแปลงของเม็ดสีที่ตา: มีรายงานเกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อที่มีเม็ดสี พบบ่อยในการเปลี่ยนแปลงเม็ดสีเพิ่มขึ้นบริเวณม่านตาและเนื้อเยื่อรอบเบ้าตา (เปลือกตา) และเม็ดสีและการงอกของขนตาเพิ่มมากขึ้น การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอาจเป็นการเปลี่ยนแปลงแบบถาวร ซึ่งการเปลี่ยนแปลงเม็ดสีจะเพิ่มมากขึ้นตลอดระยะเวลาที่ใช้ latanoprost หลังจากหยุดใช้ latanoprost การเปลี่ยนแปลงเม็ดสีของม่านตายังคงถาวร ในขณะที่การเปลี่ยนแปลงเม็ดสีบริเวณเนื้อเยื่อรอบเบ้าตาและการเปลี่ยนแปลงของขนตาจะสามารถกลับสู่สภาพเดิมได้ ในผู้ป่วยบางรายที่รับการรักษาควรจะได้รับการชี้แจงถึงความเป็นไปได้ของการเปลี่ยนแปลงเม็ดสีที่เพิ่มขึ้น โดยยังไม่มีการประเมินผลของการเพิ่มเม็ดสีภายหลัง 5 ปี
  อาจมีการเปลี่ยนแปลงสีตาอย่างค่อยเป็นค่อยไป เมื่อใช้ยาหยอดตา latanoprost โดยเพิ่มปริมาณเม็ดสี สีน้ำตาลในม่านตาด้วยการเพิ่มจำนวนของ melanosomes (pigment granule) ใน melanocytes ผลจากการใช้ระยะยาวต่อ melanocytes และความเสียหายต่อ melanocytes หรือการสะสมของเม็ดสี (pigment granules) ในบริเวณอื่นๆ ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน การเปลี่ยนแปลงสีของม่านตาจะเป็นไปอย่างช้าๆ และยังไม่ปรากฏชัดในช่วงเวลาหลายเดือนถึงปี ซึ่งผู้ป่วยควรได้รับคำชี้แจงถึงความเป็นไปได้ของการเปลี่ยนแปลงสีของม่านตา มีรายงานการที่เปลือกตามีสีคล้ำขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยา latanoprost
  Latanoprost อาจทำให้ขนตาและ vellus hair ค่อยๆ เปลี่ยนไปในตาข้างที่ได้รับการรักษา การเปลี่ยนนี้รวมถึงการเพิ่มความยาว ความหนา การสร้างเม็ดสี และจำนวนขนตาหรือขน และขนตายาวผิดทิศทางไปจากเดิม การเปลี่ยนแปลงของขนตาจะกลับมาปกติเมื่อหยุดการรักษา
  ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตาข้างเดียว ควรได้รับการแนะนำการเปลี่ยนแปลงของเม็ดสีที่ม่านตาเป็นสีน้ำตาลเพิ่มขึ้น, เนื้อเยื่อรอบเบ้าตา และขนตาในตาที่ได้รับการรักษา มีโอกาสที่จะเกิดสีของตา 2 ข้างแตกต่างกันได้ และควรได้รับคำแนะนำการเพิ่มความยาว, ความหนา หรือจำนวนขนตา โดยการเปลี่ยนแปลงของเม็ดสีและการเติบโตของขนตาอาจคงอยู่อย่างถาวร
- โรคต้อหินชนิดอื่นๆ: มีข้อมูลการใช้ latanoprost อย่างจำกัด ในการรักษาโรคต้อหินชนิดมุมปิด, ต้อหินที่เกิดจากการอักเสบ หรือ การมีหลอดเลือดงอกใหม่ (neovascular)
- การติดเชื้อ: มีรายงานการศึกษาของการติดเชื้อแบคทีเรียที่กระจกตาเกี่ยวข้องกับการใช้ยาหยอดตาที่มีภาชนะบรรจุรูปแบบ multiple-dose ซึ่งภาชนะบรรจุอาจเกิดการปนเปื้อนด้วยความไม่ตั้งใจ โดยเกิดขึ้นพร้อมกันกับโรคกระจกตาหรือภาวะการแตกของ ocular epithelial surface
- เลนส์สัมผัส: ควรถอดเลนส์สัมผัสก่อนการใช้ยา latanoprost และควรใส่หลังจากใช้ยา 15 นาทีขึ้นไป
- ภาวะช่องตาอักเสบ (ม่านตาม่านตาอักเสบ): ควรระมัดระวังการใช้ยา latanoprost ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นภาวะช่องตาอักเสบ (ม่านตาม่านตาอักเสบ) และไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะช่องตาอักเสบ
- การบวมของ macular รวมทั้งการบวมของ macular แบบคล้ายถุงน้ำ (cystoid macular edema): มีรายงานการบวมของ macular รวมทั้งการบวมของ macular แบบคล้ายถุงน้ำ (cystoid macular edema) ระหว่างใช้ยา latanoprost รายงานเหล่านี้ส่วนใหญ่เกิดในผู้ป่วยที่ไม่มีเลนส์ตา (aphakic), ผู้ป่วยที่ใส่เลนส์ตาเทียม (pseudophakic) ที่มีการฉีกขาดของถุงหุ้มเลนส์ส่วนหลัง (torn posterior lens capsule) หรือผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการบวมของ macular ควรระมัดระวังการใช้ยา latanoprost ในผู้ป่วยเหล่านี้

Timolol

- การดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย: ยาใช้เฉพาะที่อาจดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย ซึ่งพบอาการข้างเคียงเช่นเดียวกันกับการได้รับยา β-blockers เข้าสู่ร่างกาย จากรายงานการใช้ยา β-blockers เฉพาะที่ พบอาการข้างเคียงเช่น อาการผิดปกติอย่างรุนแรงต่อระบบทางเดินหายใจและหัวใจ รวมถึงการตายจากภาวะหลอดลมหดเกร็งในโรคหืดหอบและหัวใจล้มเหลว
- ระบบหลอดเลือดหัวใจ: timolol อาจลดสภาวะพักและเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจสูงสุดในขณะออกกำลังกายในบุคคลทั่วไปที่สุขภาพดี
- ภาวะหลอดลมหดเกร็งที่ไม่ได้เกิดจากการแพ้: ผู้ป่วยที่มีประวัติหลอดลมอักเสบเรื้อรัง, ถุงลมโป่งพอง, และอื่นๆ ควรระมัดระวังการได้รับยา β-blockers เนื่องจาก ยา β-blockers อาจยับยั้งการขยายตัวของหลอดลมด้วยการกระตุ้น catecholamine ของ β_2-receptors
- การผ่าตัดใหญ่: ยังมีข้อโต้แย้งในการหยุดยา β-blocker ก่อนทำการผ่าตัดใหญ่ เนื่องจากการยับยั้ง beta-receptor ทำให้สูญเสียความสามารถในการกระตุ้นของหัวใจต่อ β-adrenergic ซึ่งอาจจะเพิ่มอัตราเสี่ยงของยาสลบทั่วไป พบผู้ป่วยบางรายที่ได้รับ β-blocker เกิดภาวะของความดันโลหิตต่ำยืดยาวออกไปในระหว่างที่ได้รับยาสลบ ซึ่งมีรายงานว่า การกระตุ้นการเต้นของหัวใจอีกครั้งทำได้ยากขึ้น ดังนั้นการหยุดยา β-blocker ในการผ่าตัดจึงเป็นวิธีที่เหมาะสม
- โรคเบาหวาน: ควรระมัดระวังในการ ในผู้ป่วยที่อาจจะมีภาวะของน้ำตาลในเลือดต่ำ หรือผู้ป่วยโรคเบาหวาน (โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลสูงและต่ำอย่างรวดเร็ว) ยา beta-blocking อาจปิดบังอาการแสดงและอาการของผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างเฉียบพลัน
- โรคไทรอยด์: ยา beta-adrenergic blocking อาจจะปิดบังอาการแสดงทางคลินิกของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ (เช่น ภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ) ต้องดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์เป็นพิษอย่างระมัดระวังโดยหยุดให้ยา β-blocker ซึ่งยาดังกล่าวอาจส่งผลให้เกิดภาวะต่อมไทรอยด์เป็นพิษวิกฤตได้
- ภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน: เนื่องจากการได้รับ β-blocker มีผลต่อความดันโลหิตและชีพจร จึงควรระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน ถ้าปรากฏอาการแสดงหรืออาการที่มีภาวะการไหลเวียนของหลอดเลือดลดลง ให้พิจารณาการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ
- โรคต้อหินชนิดมุมปิด: ต้องทำให้รูม่านตาหดด้วยยาหดม่านตา เพื่อเป็นการเปิดมุมตาอีกครั้ง โดยยาดังกล่าวอาจมีผลเล็กน้อยหรือไม่มีผลต่อรูม่านตา เมื่อใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคต้อหินชนิดมุมปิดโดยยาดังกล่าวจะช่วยลดความดันของลูกตาที่สูงขึ้น ดังนั้นควรให้ยาหดม่านตาร่วมด้วย
- ภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรง: beta-blockade อาจจะสอดคล้องกับผลของกล้ามเนื้ออ่อนแรงกับอาการ myasthenic (เช่น การเห็นภาพซ้อน, เปลือกตาหย่อน, generalized weakness) ซึ่ง timolol จะเพิ่มอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงในผู้ป่วยบางรายที่เป็น myasthenic symptoms หรือ myasthenia gravis
- การรักษาในระยะยาว: จากการศึกษาในการใช้ยาระยะยาว (2 และ 3 ปี) ค่าเฉลี่ยความดันตาหลังจากที่เริ่มอยู่ในภาวะคงตัว พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ข้อควรระวังในเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิภาพในเด็ก

ข้อควรระวังในผู้สูงอายุ

Latanoprost

เมื่อเปรียบเทียบความปลอดภัยและประสิทธิภาพระหว่างผู้ป่วยสูงอายุกับผู้ป่วยกลุ่มอายุน้อย พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ผลการศึกษาในระยะที่ 3 (clinical studies phase III) แสดงว่าอายุไม่มีผลต่อการตอบสนองของความดันตาเมื่อใช้ยา latanoprost

Timolol

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปีหรือมากกว่า กับผู้ป่วยกลุ่มอายุน้อย พบว่าความปลอดภัยและประสิทธิภาพมีความคล้ายคลึงกัน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยสูงอายุบางรายอาจจะมีการตอบสนองต่อผลิตภัณฑ์ที่ไวกว่า ซึ่งไม่ควรมองข้าม / ละเลยผลดังกล่าว

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ

Latanoprost

Thimerosal: จากการศึกษาในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่า ยาหยอดยาที่มีส่วนประกอบของ thimerosal เมื่อผสมกับยาหยอดตา latanoprost เกิดการตกตะกอนขึ้น ถ้าผู้ป่วยมีการใช้ยาหยอดตาที่มีส่วนประกอบของ thimerosal แล้ว ได้รับยาหยอดตา latanoprost ร่วม ควรทิ้งระยะห่างระหว่างการใช้ยาหยอดตาชนิดอื่นๆ อย่างน้อย 5 นาที

Timolol

- ยา systemic β-adrenergic blocking agent อาจมีความน่าจะเป็นในการเพิ่มประสิทธิผลของยาต่อความดันตา ดังนั้นควรพิจารณาการได้รับยา systemic β-adrenergic blocking agent ร่วมกับยา timolol ที่ใช้เฉพาะที่ในผู้ป่วย
- ยาลดปริมาณของ catecholamine: เมื่อได้รับยาดังกล่าว (เช่น reserpine) ร่วมกับยา timolol ที่ใช้เฉพาะที่ ต้องติดตามผลการเสริมฤทธิ์ของยาและการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำและ/หรือภาวะหัวใจเต้นช้าผิดจังหวะอย่างใกล้ชิด ซึ่งอาจจะส่งผลต่ออาการเวียนศีรษะ, โรคหมดสติ และ/หรือโรคความดันต่ำในท่ายืน
- ยาหลอดเลือดหัวใจอื่นๆ: การให้ยาร่วมกันระหว่างยา β-adrenergic blocking agent และ calcium-channel blocking agent และ ยา cardiac glycoside อาจมีการเสริมฤทธิ์ของการเกิด prolonging AV conduction เพราะความผิดปกติของ AV conduction (หัวใจห้องล่างซ้ายล้มเหลวและ/หรือ ความดันโลหิตต่ำ) ควรระมัดระวังการใช้ยากรณีมีการใช้ยา timolol ร่วมกับ calcium-channel blocking agent และควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของหัวใจล้มเหลว ภาวะหัวใจเต้นช้าผิดจังหวะอย่างรุนแรง (เช่น 36 ครั้ง/นาที) และมีรายงานการใช้ยาหยอดตา timolol ร่วมกับ verapamil แบบรับประทานเกิดภาวะหัวใจไม่บีบตัวชั่วคราว การได้รับ atropine แบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำครั้งเดียวมีประสิทธิภาพในการจัดการผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นช้าผิดจังหวะอย่างรุนแรง ควรระมัดระวังการใช้ verapamil ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหยอดตา timolol เมื่อมีการใช้ร่วมกับยา calcium-channel blocking agent ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว (เช่น อาการเจ็บหน้าอก) ยาเหล่านี้มีผลต่อ SA node และ cardiac conduction ค่อนข้างน้อย (เช่น nifedipine) ควรใช้เมื่อจำเป็น
  มีรายงานการเกิด Sinus bradycardia เมื่อใช้ยาหยอดตา timolol ร่วมกับ quinidine แบบรับประทาน ซึ่งปฏิกิริยาระหว่างยาที่เกิดขึ้นจากการยับยั้งการเมตาโบลิซึมของ timolol (ผ่านทาง CYP 2D6) โดย quinidine

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์ (Pregnancy category C)

Latanoprost

จากการศึกษาการสืบพันธุ์ในหนูและกระต่ายพบการตายของตัวอ่อนในครรภ์ของแม่พันธุ์ 4 ใน 16 ราย ขนาดยาประมาณ 80 เท่าของขนาดยาสูงสุดในมนุษย์ และที่ขนาดยาสูงที่สุดที่ส่งผลให้เกิดการตายของตัวอ่อนในกระต่ายคือ ประมาณ 15 เท่าของขนาดยาสูงสุดในมนุษย์ ไม่มีการศึกษาที่ดีและเพียงพอ ในสตรีมีครรภ์ ดังนั้นการใช้ยา latanoprost ในสตรีมีครรภ์ต้องมีการประเมินความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับสำหรับทารกในครรภ์

Timolol

ไม่มีการศึกษาที่ดีและเพียงพอในการใช้ยาหยอดตา timolol ในสตรีมีครรภ์ และการใช้ยาดังกล่าวในสตรีมีครรภ์ต้องมีการประเมินความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับสำหรับทารกในครรภ์

สตรีให้นมบุตร

Latanoprost

ยังไม่ทราบข้อมูลว่ายาดังกล่าวหรืออนุพันธ์ของยาสามารถผ่านเข้าสู่น้ำนมได้หรือไม่ เพราะมียาจำนวนมากที่สามารถผ่านเข้าสู่น้ำนม ควรระมัดระวังการใช้ยา latanoprost ในสตรีให้นมบุตร

Timolol

Timolol สามารถผ่านเข้าสู่น้ำนมทั้งวิธีการรับประทานหรือหยอดตา เพราะอาการข้างเคียงที่รุนแรงที่เกิดขึ้นในเด็กแรกเกิด จะต้องมีการพิจารณาว่าควรหยุดการให้นมบุตรหรือหยุดยา โดยคำนึงถึงความสำคัญของยาต่อมารดา

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร

การใช้ยาหยอดตาอาจเป็นสาเหตุให้สายตามัวลงชั่วคราว ผู้ป่วยไม่ควรขับขี่ยานพาหนะหรือใช้เครื่องจักรกลจนกว่าอาการนี้จะหายไป

4.8 อาการไม่พึงประสงค์:

Latanoprost

พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่ตาและอาการแสดงและอาการที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาหยอดตา latanoprost 5-15% ในระยะเวลา 6 เดือน พบว่า มองไม่ชัด, แสบและเจ็บเหมือนเข็มแทง, การขยายตัวของเส้นเลือดเลี้ยงเยื่อบุตา, มีความรู้สึกเหมือนมีสิ่งแปลกปลอมที่ตา, คัน, เพิ่มการสร้างเม็ดสีที่ม่านตาและกระจกตาเป็นจุดแผลเล็กๆ (punctate epithelial keratopathy) นอกจากอาการข้างเคียง, อาการแสดงและอาการที่เกิดขึ้นที่ตาตามข้างต้น ยังมีรายงาน 1-4% ของผู้ป่วยที่มีอาการตาแห้ง, น้ำตาไหล, ปวดตา, เปลือกตาแข็ง, เจ็บปวดที่เปลือกตา, เปลือกตาบวม, ผื่นแดงที่เปลือกตา และภาวะสู้แสงไม่ได้ (photophobia)

ยังมีรายงานอาการข้างเคียงที่พบน้อยกว่า 1% ในผู้ป่วยคือ เยื่อตาอักเสบ, มองเห็นภาพซ้อน และมีขี้ตา ในระหว่างการศึกษาพบรายงานอาการข้างเคียง (พบน้อยมาก) ได้แก่ หลอดเลือดแดงที่ตาอุดกั้น, จอตาลอก และโรคเลือดออกในน้ำวุ้นลูกตา (vitreous hemorrhage) ในผู้ป่วยภาวะเบาหวานขึ้นจอตา

Timolol

- ระบบหลอดเลือดหัวใจ: หัวใจเต้นช้ากว่าปกติ, หัวใจเต้นผิดจังหวะ, อาการความดันโลหิตต่ำ, โรคหมดสติ, ภาวะหัวใจขัด, อุบัติเหตุของหลอดเลือดสมอง, สมองขาดเลือด, หัวใจล้มเหลว, ใจสั่น, หัวใจหยุดเต้น
- ระบบประสาทส่วนกลาง: อาการวิงเวียน, อาการเมื่อยล้า, อาการประสาทหลอน, อาการสับสน
- ตา: การระคายเคืองที่ตารวมถึงเยื่อตาอักเสบ, หนังตาอักเสบ, กระจกตาอักเสบ, หนังตาตก, ลดความไวของกระจกตา, การรบกวนการมองเห็นรวมถึงการหักเหของแสงผิดปกติ, การเห็นภาพซ้อน, เปลือกตาหย่อน
- ระบบทางเดินหายใจ: หลอดลมหดเกร็ง (ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่เป็น bronchospastic อยู่ก่อนแล้ว), ระบบทางเดินหายใจล้มเหลว, การหอบเหนื่อย
- อื่นๆ: อาการที่รุนแรงเพิ่มขึ้นของ myasthenia gravis, ภาวะหัวล้าน, คลื่นไส้, ผื่นคัน, ลมพิษ, ภาวะไร้สมรรถภาพทางเพศ, ลดความต้องการทางเพศ, ปิดบังอาการน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยเบาหวาน ท้องเสีย

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

Latanoprost

อาการ: ไม่มีผลอันไม่พึงประสงค์ทางตาอื่นนอกจากระคายเคืองตาและเส้นเลือดที่เยื่อบุตาขาวขยายตัวมาก (conjunctival or episcleral hyperemia) เมื่อใช้ยา latanoprost เกินขนาด

การรักษา: ถ้าได้รับยาหยอดตา latanoprost เกินขนาด ควรรักษาตามอาการที่เกิดขึ้น

Timolol

ถ้าพบการใช้ยาหยอดตาเกินขนาด ให้ล้างตาด้วยน้ำเปล่าหรือน้ำเกลือ ถ้ามีการกลืนเข้าสู่ร่างกายโดยบังเอิญ ให้พยายามลดการดูดซึมยาอย่างเหมาะสมด้วยวิธี gastric lavage อาการแสดงและอาการที่พบโดยส่วนใหญ่ของการได้รับยา β-blocker เข้าสู่ร่างกายเกินขนาด คือ การเต้นของหัวใจช้ากว่าปกติ, อาการความดันโลหิตต่ำ, หลอดลมหดเกร็ง และหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ถ้าพบอาการเหล่านี้ ให้หยุดการรักษาและเริ่มการรักษาแบบประคับประคองอย่างเหมาะสม

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

Latanoprost

Latanoprost มีฤทธิ์จับอย่างจำเพาะเจาะจงกับตัวรับที่เป็น prostanoid FP ซึ่งลดความดันตาโดยการเพิ่มการไหลออกของสารน้ำในลูกตา (aqueous humor) มีการศึกษาในสัตว์ทดลองและคนแนะนำว่ากลไกการออกฤทธิ์หลักคือการเพิ่มการไหลผ่านทาง uveoscleral การเพิ่มความดันตามีปัจจัยเสี่ยงหลักต่อการเกิดต้อหิน และปริมาณความดันตาที่สูงขึ้นส่งผลให้เพิ่มการทำลายของประสาทตาและทำให้สูญเสียการมองเห็น

Timolol

Timolol เป็น nonselective β-adrenergic blocking agent โดยที่ timolol ไม่มีฤทธิ์ทาง sympathomimetic, parasympathomimetic หรือ ฤทธิ์ยาชาเฉพาะที่ หลังจากการใช้ยาหยอดตา timolol จะลดความดันตาของผู้ป่วยที่มีภาวะความดันตาสูงหรือปกติ โรคต้อหินชนิดมุมเปิดหรือไม่ใช่มุมปิด หรือความดันตาสูง (IOP) ซึ่งอาจมีผลกระทบเล็กน้อยหรือไม่มีผลต่อการปรับให้ทัศนของรูม่านตาและการเห็นภาพเล็กน้อย ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันตาสูง timolol จะลดค่าเฉลี่ยความดันตาประมาณ 25-33% ซึ่งประสิทธิภาพของยาดังกล่าวมีความเท่าเทียมกันกับในพีตาที่ต่างกัน

กลไกการออกฤทธิ์ที่แน่นอนของ β-blocker รวมถึง timolol จะลดความดันตาได้โดยยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน จากการศึกษา Fluorophotometric แสดงว่า การสร้างสารน้ำในลูกตา (aqueous humor) ที่ลดลงเป็นกลไกหลักที่เกิดขึ้น ส่วนยา β-adrenergic blocking agent อาจจะยับยั้งการกระตุ้น catecholamine เพิ่มความเข้มข้นของ cyclic adenosine monophosphate (AMP) ภายในกระบวนการ ciliary และการสร้างสารน้ำในลูกตา (aqueous humor) ซึ่ง timolol อาจเปลี่ยนแปลงการไหลออกของสารน้ำในลูกตา (aqueous humor) เล็กน้อยหรืออาจไม่มีผลเปลี่ยนแปลง

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

Latanoprost

การดูดซึม: Latanoprost ถูกดูดซึมผ่านทางกระจกตา ซึ่งมี prodrug เป็น isopropyl ester ที่ถูก hydrolyzed เป็นกรดให้อยู่ในรูปออกฤทธิ์ จากการศึกษาในคน พบว่าความเข้มข้นของยาสูงสุดในสารน้ำในลูกตา (aqueous humor) เกิดขึ้นหลังจากบริหารยา 2 ชั่วโมง

การกระจายยา: ปริมาตรการกระจายในมนุษย์คือ 0.16 ± 0.02 ลิตร/กิโลกรัม รูปแบบกรดของ latanoprost สามารถวัดได้ในสารน้ำในลูกตาระหว่าง 4 ชั่วโมงแรก และในกระแสเลือดเฉพาะชั่วโมงแรกหลังจากการบริหารยา

เมตาโบลิซึม: Latanoprost คือ isopropyl ester prodrug จะถูก hydrolyzed โดยเอนไซม์ esterase ในกระจกตาให้อยู่ในรูปออกฤทธิ์คือ active acid ของ latanoprost โดยรูปแบบดังกล่าว จะเข้าสู่กระแสเลือดและจะถูกเมตาโบไลท์ที่ตับให้เป็น 1,2-dinor และ 1,2,3,4-tetranor metabolite โดยผ่านทาง fatty acid β-oxidation

การกำจัดยา: รูปแบบกรดของ latanoprost จะถูกกำจัดออกจากกระแสเลือดได้อย่างรวดเร็ว (ค่าครึ่งชีวิต = 17 นาที) หลังจากได้รับยารูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำและใช้เฉพาะที่ ค่า systemic clearance ประมาณ 7 มิลลิลิตร/นาที/กิโลกรัม จากกระบวนการ hepatic β-oxidation สารเมตาโบไลท์โดยส่วนใหญ่จะถูกกำจัดออกทางไต หลังจากใช้ยาเฉพาะที่และฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำพบประมาณ 88% และ 98% ของยาที่ได้รับขับออกทางปัสสาวะ ตามลำดับ

Timolol

การดูดซึม timolol เข้าสู่กระแสเลือดหลังจากหยอดตายังไม่มีข้อมูลที่แน่ชัด อย่างไรก็ตาม ยาดังกล่าวถูกดูดซึมได้บางส่วน เนื่องจากพบอาการข้างเคียงต่อส่วนต่างๆ ของร่างกายเกิดขึ้นหลังจากได้รับยาหยอดตาดังกล่าว หลังจากให้ยาหยอดตา timolol 0.5% วันละ 2 ครั้ง ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดคือ 0.46 หรือ 0.35 ng/mL หลังจากหยอดตาในช่วงเช้าหรือเย็นตามลำดับ หลังจากหยอดตาด้วย 0.25% หรือ 0.5% จะลดความดันตาภายใน 15-30 นาที และจะมีปริมาณปริมาณสูงสุดภายใน 1-5 ชั่วโมงและยังคงตัวอยู่ได้ประมาณ 24 ชั่วโมง

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

Latanoprost

การก่อกลายพันธุ์และการเป็นสารก่อมะเร็ง: Latanoprost ไม่มีผลต่อการเป็นสารก่อกลายพันธุ์ในจุลินทรีย์ (Ames), มะเร็งต่อมน้ำเหลืองในหนู หรือการทดสอบ mouse micronucleus test อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาเซลล์เม็ดเลือดขาวของมนุษย์ในหลอดทดลองพบความผิดปกติของโครโมโซม

ไม่พบหลักฐานทางวิชาการที่แสดงว่าการใช้ยา latanoprost ในหนู mice หรือ หนู rat พบการเป็นสารก่อมะเร็ง ขนาดยาสูงสุด 170 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ประมาณ 2800 เท่าของขนาดสูงสุดที่ใช้ในมนุษย์) ระยะเวลา 20 หรือ 24 เดือน ตามลำดับ อีกทั้งไม่พบความผิดปกติในการสร้าง DNA ในหนูที่ได้รับยา latanoprost จากการศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ:
Benzalkonium chloride, Sodium chloride, Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, Disodium phosphate anhydrous, Sodium hydroxide solution, Hydrochloric acid solution และ water for injection

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่มีข้อมูล

6.3 อายุยา

โปรดดูวันหมดอายุของยาที่กล่อง

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บยาในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2-8°C

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

บรรจุในขวดพลาสติกสีขาวชนิด LDPE พร้อมหลอดหยดยาพลาสติกสีขาวชนิด LDPE ที่ติดอยู่ได้ฝาเกลียวพลาสติกสีขาวชนิด HDPE ขวดละ 2.5 มิลลิลิตรบรรจุในกล่องกระดาษ ละ 1 ขวด

7. ผลิตโดย :

Rafarm S.A. Thesi Pousi Xatzi, Agiou Louka, Paiania Attiki, Greece

8. นำเข้าโดย:

บริษัท อัลโวเจน (ประเทศไทย) จำกัด กรุงเทพมหานคร

9. เลขทะเบียน

2C 8/59(NG)

10. วันที่ทำการปรับปรุงข้อมูล

สิงหาคม 2559

เอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษ - เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ
(ฉบับใหม่ที่ขออนุมัติ)

LATAMOLOL (0.05mg+5mg)/ml eye drops solution

LATANOPROST/TIMOLOL

Alvogen

1. NAME OF MEDICINAL PRODUCT:
LATAMOLOL eye drops solution

2. QUALITY AND QUANTITATIVE COMPOSITION:
1 mL of eye drop solution contains
- Latanoprost 50 mcg
- Timolol maleate 6.83 mg equivalent to timolol 5 mg

3. PHARMACEUTICAL FORM:
Sterile ophthalmic solution
Clear and colourless aqueous solution.

4. CLINICAL PARTICULARS:

4.1 Therapeutic indication:
Reduction of intraocular pressure (IOP) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension who are insufficiently responsive to topical beta-blockers, prostaglandin analogues, or other IOP-reducing agents and in whom combination therapy is appropriate.

4.2 Posology and method of administration:
Adults: 1 drop into affected eye(s) once daily.

Dosage adjustment in hepatic impairment:
Latanoprost has not been studies in patients with hepatic impairment and should therefore be used with caution in such patients.

Dosage adjustment in renal impairment:
Latanoprost has not been studies in patients with renal impairment and should therefore be used with caution in such patients.

Administration:
Remove contact lenses prior to administration; wait 15 minutes before reinserting if using products containing benzalkonium chloride. Separate administration of other ophthalmic agents by 5 minutes.

4.3 Contraindication:
It is contraindicated in patients with
- Hypersensitivity to latanoprost, timolol, benzalkonium chloride, or any component of the formulation
- Reactive airway disease including severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and presence or history of bronchial asthma
- Sinus bradycardia, second-/third-degree atrioventricular block, overt cardiac failure or cardiogenic shock.

4.4 Special warnings and precautions for use:
Latanoprost
- Ocular pigment changes: Latanoprost has been reported to cause changes to pigmented tissues. The most frequently reported changes have been increased pigmentation of the iris and periorbital tissue (eyelid) and increased pigmentation and growth of eyelashes. These changes may be permanent. Pigmentation is expected to increase as long as latanoprost is administered. After discontinuation of latanoprost, pigmentation of the iris is likely to be permanent while pigmentation of the periorbital tissue and eyelash changes have been reported to be reversible in some patients. Patients who receive treatment should be informed of the possibility of increased pigmentation. The effects of increased pigmentation beyond 5 years are not known.
  Latanoprost sterile ophthalmic solution may gradually change eye color, increasing the amount of brown pigment in the iris by increasing the number of melanosomes (pigment granules) in melanocytes. The long-term effects on the melanocytes and the consequences of potential injury to the melanocytes or deposition of pigment granules to other areas of the eye are currently unknown. The change in iris color occurs slowly and may not be noticeable for several months to years. Patients should be informed of the possibility of iris color change.
  Eyelid skin darkening has also been reported in association with the use of latanoprost.
  Latanoprost may gradually change eyelashes and vellus hair; these changes include increased length, thickness, pigmentation, and number of lashes or hairs, and misdirected growth of eyelashes. Eyelash changes are usually reversible upon discontinuation treatment.
  Patients who are expected to receive treatment in only 1 eye should be informed about the potential for increased brown pigmentation of the iris, periorbital tissue, and eyelashes in the treated eye and thus, heterochromia between the eyes. They should also be advised of the potential for a disparity between the eyes in length, thickness, or number of eyelashes. These changes in pigmentation and lash growth may be permanent.
- Other forms of glaucoma: There is limited experience with latanoprost in the treatment of angle closure, inflammatory or neovascular glaucoma.
- Infections: There have been reports of bacterial keratitis associated with the use of multiple-dose containers of topical ophthalmic products. These container has been inadvertently contaminated by patients who, in most cases, had a concurrent corneal disease or a disruption of the ocular epithelial surface.
- Contact lenses: Contact lenses should be removed prior to the administration of latanoprost, and may be reinserted 15 minutes after administration.
- Active intraocular inflammation (iris/uveitis): Latanoprost should be used with caution in patients with a history of intraocular inflammation (iris/uveitis) and should generally not be used in patients with active intraocular inflammation.
- Macular edema, including cystoid macular edema: Macular edema, including cystoid macular edema, has been reported during treatment with latanoprost. These reports have mainly occurred in aphakic patients, in pseudophakic patients with a torn posterior lens capsule, or in patients with known risk factors for macular edema. Latanoprost should be used with caution in patients who do not have an intact posterior capsule or who have known risk factors for macular edema.

Timolol
- Systemic absorption: It may be absorbed systemically. The same adverse reactions found with systemic β-blockers may occur with topical use. For example, severe respiratory reactions and cardiac reactions, including death due to bronchospasm in asthmatics, and rarely, death associated with cardiac failure, have been reported with topical β-blockers.
- Cardiovascular: Timolol may decrease resting and maximal exercise heart rate even in healthy subjects.
- Non-allergic bronchospasm: Patients with a history of chronic bronchitis, emphysema, etc, should receive β-blockers with caution; they may block bronchodilation produced by catecholamine stimulation of β_2-receptors.
- Major surgery: Withdrawing β-blockers before major surgery is controversial. Beta-receptor blockade impairs the heart's ability to respond to β-adrenergically mediated reflex stimuli. This may augment the risk of general anesthesia. Some patients on β-blockers have had protracted severe hypotension during anesthesia. Difficulty restarting and maintaining heartbeat has been reported. In elective surgery, gradual withdrawal of β-blockers may be appropriate.
- Diabetes mellitus: Administer with caution to patients subject to spontaneous hypoglycemia or to diabetic patients (especially labile diabetics). Beta-blocking agents may mask signs and symptoms of acute hypoglycemia.
- Thyroid: Beta-adrenergic blocking agents may mask clinical signs of hyperthyroidism (eg. tachycardia). Manage patients suspected of developing thyrotoxicosis carefully to avoid abrupt withdrawal of β-blockers, which might precipitate thyroid storm.
- Cerebrovascular insufficiency: Because of potential effects of β-blockers on blood pressure and pulse, use with caution in patients with cerebrovascular insufficiency. If signs or symptoms suggesting reduced cerebral blood flow develop, consider alternative therapy.
- Angle-closure glaucoma: The immediate objective is to reopen the angle, requiring constriction of the pupil with a miotic. These agents have little or no effect on the pupil. When they are used to reduce elevated IOP in angle-closure glaucoma, use with miotic.
- Muscle weakness: Beta-blockade may potentiate muscle weakness consistent with certain myasthenic symptoms (eg. diplopia, ptosis, generalized weakness). Timolol has increased muscle weakness in some patients with myasthenic symptoms or myasthenia gravis.
- Long-term therapy: In long-term studies (2 and 3 years), no significant difference in mean IOP were observed after initial stabilization.

Pediatric precaution:
Safety and efficacy in children have not been established.

Geriatric precaution:
Latanoprost:
No overall differences in safety or efficacy have been observed between geriatric and younger patients. Results from phase III clinical studies indicate that age does not appear to affect IOP response to latanoprost.

Timolol:
Safety and efficacy were similar in patients 65 years of age or older compared with younger patients, however, the possibility that some older patients may exhibit increased sensitivity to the preparation cannot be rules out.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interactions:
Latanoprost
Thimerosal: In vitro studies indicate that precipitation occurs when ophthalmic products containing thimerosal are admixed with latanoprost ophthalmic solution. If latanoprost ophthalmic solution is administered to a patient who is receiving an ophthalmic product that contains thimerosal, an interval of at least 5 minutes should elapse between administration of latanoprost ophthalmic solution and the other ophthalmic product.

Timolol
Systemic β-adrenergic blocking agents: The possibility of an additive effect on IOP and/or systemic β-adrenergic blockade should be considered in patients who are receiving a systemic β-adrenergic blocking agent and topical timolol concomitantly.
- Catecholamine-depleting drugs: When topical timolol is administered concomitantly with a catecholamine-depleting drug (e.g.reserpine), the patient should be observed closely for possible additive effects and the production of hypotension and/or marked bradycardia, which may result in vertigo, syncope, and/or postural hypotension.
- Other cardiovascular drugs: Concomitant administration of β-adrenergic blocking agent and a calcium-channel blocking agent and a cardiac glycoside may have additive effects on prolonging AV conduction. Because AV conduction disturbances, left ventricular failure, and/or hypotension may occur, caution should be exercised if timolol and a calcium-channel blocking agent are used concomitantly, and such concomitant use should be avoided in patients with impaired cardiac function. Sever bradycardia (e.g., 36 bpm), which was associated with a wandering pacemaker in one patients, and transient asystole have been reported when ophthalmic timolol and oral verapamil were used concomitantly. A single IV dose of atropine was effective in managing serious bradycardia in at least one patient. Verapamil should be used with extreme caution in patients receiving ophthalmic timolol; when therapy with a calcium-channel blocking agent is indicated (e.g. for angina) in such patients, an agent with minimal effects on SA node and cardiac conduction (e.g. nifedipine) should be used if possible.
  Sinus bradycardia, which recurred upon rechallenge, has been reported when ophthalmic timolol and oral quinidine were used concomitantly. This interaction has been attributed to inhibition of timolol metabolism (via the cytochrome P-450 [CYP] 2D6 isoenzyme) by quinidine.
  Although oral β-adrenergic blocking agents may exacerbate rebound hypertension that may occur following discontinuance of clonidine, such an effect has not been reported in patients receiving ophthalmic timolol.

4.6 Pregnancy and lactation:
Pregnancy: Category C.
Latanoprost
Reproduction studies have been performed in rats and rabbits an incidence of 4 of 16 dams had no viable fetuses at a dose that was approximately 80 times the maximum human dose, and the highest nonembryocidal dose in rabbits was approximately 15 times the maximum human dose.
There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Latanoprost should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Timolol
There are no adequate and controlled studies to date using timolol ophthalmic solution in pregnant women, and the drug should be used during pregnancy only when the potential benefits justify the possible risks to the fetus.

Lactation:
Latanoprost
It is not known whether this drug or its metabolites are excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when latanoprost is administered to a nursing woman.

Timolol
Timolol is distributed into milk following oral or ophthalmic administration. Because of the potential for serious adverse reactions from timolol in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or the drug, taking into account the importance of the drug to the woman.

4.7 Effects on ability to drive and use machine
Instillation of eye drops may cause transient blurring of vision. Until this has resolved, patients should not drive or use machine.

4.8 Undesirable effects:
Latanoprost:
The ocular adverse reaction and ocular signs and symptoms reported in 5% to 15% of the patients on latanoprost sterile ophthalmic solution in the 6-month, multicenter, double-masked, active-controlled trials were blurred vision, burning and stinging, conjunctival hyperemia, foreign body sensation, itching, increased pigmentation of the iris, and punctate epithelial keratopathy.
In addition to the above listed ocular reactions/signs and symptoms, the following were reported in 1% to 4% of the patients: Dry eye, excessive tearing, eye pain, lid crusting, lid discomfort/pain, lid edema, lid erythema, and photophobia.
The following events were reported in less than 1% of the patients: Conjunctivitis, diplopia and discharge from the eye. During clinical studies, there were extremely rare reports of the following: Retinal artery embolus, retinal detachment, and vitreous hemorrhage from diabetic retinopathy.

Timolol
Cardiovascular: Bradycardia; arrhythmia; hypotension; syncope; heart block; cerebral vascular accident; cerebral ischemia; heart failure; palpitation; cardiac arrest.
- CNS: Dizziness; depression; fatigue; lethargy; hallucinations; confusion.
- Ophthalmic: Ocular irritation including conjunctivitis; blepharitis; keratitis; blepharoptosis; decreased corneal sensitivity; visual disturbances including refractive changes; diplopia; ptosis.
- Respiratory: Bronchospasm (mainly in patients with preexisting bronchospastic disease); respiratory failure; dyspnea.
- Miscellaneous: Aggravation of myasthenia gravis; alopecia; nausea; localized and generalized rash; urticarial; impotence; decreased libido; masked symptoms of hypoglycemia in diabetics; diarrhea.

4.9 Overdose:
Latanoprost
Symptoms: Apart from ocular irritation and conjunctival or episcleral hyperemia, the ocular effects of latanoprost administered at high doses are not known.
Treatment: If overdosage with latanoprost sterile ophthalmic solution occurs, treatment should be symptomatic.

Timolol
If ocular overdosage occurs, flush eye(s) with water or normal saline. If accidentally ingested, effort to decrease further absorption may be appropriate (gastric lavage).
The most common signs and symptoms of overdosage from systemic β-blocker are bradycardia, hypotension, bronchospasm and acute cardiac failure. If these occur, discontinue therapy and initiate appropriate supportive therapy.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties
Latanoprost
Latanoprost is a prostanoid selective FP receptor agonist which is believed to reduce the intraocular pressure by increasing the outflow of aqueous humor. Studies in animals and man suggest that the main mechanism of action is increased uveoscleral outflow. Elevated IOP represents a major risk factor for glaucomatous field loss. The higher the level of IOP, the greater the likelihood of optic nerve damage and visual field loss.

Timolol
Timolol is a nonselective β-adrenergic blocking agent. Timolol does not have substantial intrinsic sympathomimetic, parasympathomimetic, or local anesthetic activity.
Following topical application to the eye, timolol reduces both elevated and normal intraocular pressure (IOP) in patients with or without open-angle (chronic simple, noncongestive) glaucoma or ocular hypertension. Timolol reduces IOP with little or no effect on accommodation or pupillary size. In patients with elevated IOP, timolol reduces mean IOP by about 25-33%.
The drug appears to be equally effective in light- and dark-colored eyes.
The exact mechanism by which β-blockers, including timolol, reduce IOP has not been clearly defined. Fluorophotometric studies suggest that reduced aqueous humor formation is the predominant effect. β-adrenergic blocking agents may block endogenous catecholamine-stimulated increases in cyclic adenosine monophosphate (AMP) concentrations within the ciliary processes and subsequent formation of aqueous humor. Timolol appears to cause little or no change in aqueous humor outflow facility.

5.2 Pharmacokinetic properties
Latanoprost
Absorption: Latanoprost is absorbed through the cornea where the isopropyl ester prodrug is hydrolyzed to the acid form to become biologically active. Studies in man indicate that the peak concentration in the aqueous humor is reached about 2 hours after topical administration.
Distribution: The distribution volume in humans is 0.16 ± 0.02 L/kg. The acid of latanoprost could be measured in aqueous humor during the first 4 hours, and in plasma only during the first hour after local administration.
Metabolism: Latanoprost, an isopropyl ester prodrug, is hydrolyzed by esterase in the cornea to the biologically active acid. The active acid of latanoprost reaching the systemic circulation is primarily metabolized by the liver to the 1,2-dinor and 1,2,3,4-tetranor metabolites via fatty acid β-oxidation.
Excretion: The elimination of the acid of latanoprost from human plasma was rapid ($t_{1/2}$ = 17 minutes) after both intravenous and topical administration. Systemic clearance is approximately 7 mL/min/kg. Following hepatic β-oxidation, the metabolites are mainly eliminated via the kidneys. Approximately 88% and 98% of the administered dose is recovered in the urine after topical and intravenous dosing, respectively.

Timolol
The degree of systemic absorption of timolol after topical application to the eye has not been fully elucidated; however, some absorption can apparently occur, since adverse systemic effects have occurred following ophthalmic instillation of the drug. Following topical administration of timolol 0.5% solution twice daily to the eye in a limited number of individuals, mean peak plasma concentrations were 0.46 or 0.35 ng/mL following the morning or afternoon dose, respectively. Following topical application to the eye of 0.25 or 0.5% solution of the drug, reduction in IOP usually occurs within 15-30 minutes, reaches a maximum within 1-5 hours, and persists about 24 hours.

5.3 Preclinical safety data
Latanoprost:
Mutagenicity and carcinogenicity: Latanoprost was not mutagenic in microbial (Ames), mouse lymphoma, or in mouse micronucleus tests; however, chromosome aberrations were observed in vitro with human lymphocytes.
No evidence of carcinogenic potential was observed in mice or rats given latanoprost by oral gavage in dosage up to 170 mcg/kg daily (approximately 2800 times the recommended maximum human dose) for 20 or 24 months, respectively. In vitro and in vivo studies evaluating unscheduled DNA synthesis in rats receiving latanoprost were negative.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients:
Benzalkonium chloride, Sodium chloride, Sodium dihydrogen phosphate monohydrate, Disodium phosphate anhydrous, Sodium hydroxide solution, Hydrochloric acid solution and water for injection

6.2 Incompatibilities:
No information.

6.3 Shelf life:
Please refer to the expiry date on the outer carton

6.4 Special precautions for storage
Store at 2-8°C in refrigerator

6.5 Nature and contents of container
White low density polyethylene (LDPE) bottle with screw cap of high density polyethylene (HDPE) of white color and under-cap dropper of low density polyethylene (LDPE) of white color.

7. Manufactured by:
Rafarm S.A., Thesi Pousi Xatzi, Agiou Louka, Paiania Attiki, Greece.

8. Imported by:
Alvogen (Thailand) Limited, Bangkok, Thailand.

9. Marketing authorization numbers
2C 8/59(NG)

10. Date of revision of the text
August 2016