

XALACOM™

1. NAME(S) OF THE MEDICINAL PRODUCT

XALACOM™

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml contains 50 mcg of latanoprost and 6.8 mg of timolol maleate equivalent to 5 mg timolol.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Ophthalmic solution

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic Indications

Reduction of elevated intraocular pressure (IOP) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension who are insufficiently responsive to topical IOP lowering agents.

4.2 Posology and Method of Administration

Use in adults (including the elderly):

One drop in the affected eye(s) once daily.

The dosage of latanoprost-timolol maleate should not exceed once daily since it has been shown that more frequent administration of latanoprost decreases the intraocular pressure lowering effect.

If one dose is missed, treatment should continue with the next dose as planned.

If more than one topical ophthalmic drug is being used, they should be administered at least five minutes apart.

Contact lenses should be removed before instillation of the eye drops and may be reinserted after fifteen minutes (See section 4.4).

When using nasolacrimal occlusion or closing the eyelids for 2 minutes, the systemic absorption is reduced. This may result in a decrease in systemic side effects and an increase in local activity.

Use in children:

Safety and effectiveness in children have not been established.

4.3 Contraindications

Latanoprost-timolol maleate is contraindicated in patients with:

- Reactive airway disease including bronchial asthma, a history of bronchial asthma, or severe chronic obstructive pulmonary disease.
- Sinus bradycardia, sick sinus syndrome, sino-atrial block, second or third-degree atrioventricular block not controlled with pace-maker, overt cardiac failure, or cardiogenic shock.
- Known hypersensitivity to latanoprost, timolol maleate, or any other component of the product.

4.4 Special Warnings and Precautions for Use

General

This product contains benzalkonium chloride, which may be absorbed by contact lenses (See section 4.2).

Latanoprost

Iris pigmentation changes

Latanoprost may gradually increase the brown pigment of the iris. The eye color change is due to increased melanin content in the stromal melanocytes of the iris, rather than to an increase in the number of melanocytes. Typically, the brown pigmentation around the pupil spreads concentrically towards the periphery of the iris and the entire iris or parts of the iris become more brownish. The change in iris color is mild in the majority of cases and may not be detected clinically. The increase in iris pigmentation in one or both eyes has been documented predominantly in patients who have mixed-color irides that contain the color brown at baseline. Neither nevi nor freckles of the iris have been affected by treatment. No accumulation of pigment in the trabecular meshwork or elsewhere in the anterior chamber

has been observed in clinical trials.

In a clinical trial designed to assess iris pigmentation over five years, there was no evidence of adverse consequences due to increased pigmentation even when administration of latanoprost continued. These results are consistent with post-marketing clinical experience since 1996. In addition, IOP reduction was similar in patients regardless of the development of increased iris pigmentation. Therefore, treatment with latanoprost can be continued in patients who develop increased iris pigmentation. These patients should be examined regularly and, depending on the clinical situation, treatment may be stopped.

Onset of increased iris pigmentation typically occurs within the first year of treatment, rarely during the second or third year, and has not been seen after the fourth year of treatment. The rate of progression of iris pigmentation decreases with time and is stable by five years. The effects of increased pigmentation beyond five years have not been evaluated. During clinical trials, the increase in brown iris pigment has not been shown to progress further upon discontinuation of treatment, but the resultant color change may be permanent.

The potential for heterochromia exists for patients receiving unilateral treatment.

Eyelid and Eyelash changes

Eyelid skin darkening, which may be reversible, has been reported in association with the use of latanoprost.

Latanoprost may gradually change eyelashes and vellus hair in the treated eye; these changes include increased length, thickness, pigmentation, and number of lashes or hairs, and misdirected growth of eyelashes. Eyelash changes are reversible upon discontinuation of treatment.

Macular oedema

Macular oedema, including cystoid macular oedema, has been reported during treatment with latanoprost. These reports have mainly occurred in aphakic patients, in pseudophakic patients with torn posterior lens capsule, or in patients with known risk factors for macular oedema. Caution is recommended when using latanoprost in these patients.

Glaucoma

There is no documented experience with latanoprost-timolol in inflammatory, neovascular, chronic angle closure glaucoma, in open angle glaucoma of pseudophakic patients and in pigmentary glaucoma. Therefore it is recommended that latanoprost-timolol should be used with caution in these conditions until more experience is obtained.

Herpetic keratitis

Latanoprost should be used with caution in patients with a history of herpetic keratitis, and should be avoided in cases of active herpes simplex keratitis and in patients with a history of recurrent herpetic keratitis specifically associated with prostaglandin analogues.

Timolol Maleate

Cardiovascular and Respiratory reactions

The same adverse reactions found with systemic administration of beta-adrenergic blocking agents may occur with their topical administration. Patients with a history of severe cardiac disease should be monitored closely for signs of cardiac failure. The following cardiac and respiratory reactions may occur after topical application of timolol maleate:

- aggravation of Prinzmetal's angina
- aggravation of peripheral and central circulatory disorders
- hypotension
- cardiac failure resulting in death
- severe respiratory reactions, including fatal bronchospasm in patients with asthma
- bradycardia

Due to its negative effect on conduction time, beta-blockers should only be given with caution to patients with first degree heart block.

Patients with severe peripheral circulatory disturbance/disorders (i.e. severe forms of Raynaud's disease or Raynaud's syndrome) should be treated with caution.

Timolol maleate should be used with caution, in patients with mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and only if the potential benefit outweighs the potential risk.

A gradual withdrawal of beta-adrenergic blocking agents prior to major surgery should be considered. Beta-adrenergic blocking agents impair the ability of the heart to respond to beta-adrenergically mediated reflex stimuli, which may augment the risk of general anesthesia in surgical procedures. Protracted severe hypotension during anesthesia and difficulty restarting and maintaining the heartbeat have been reported. During surgery, the effects of beta-adrenergic blocking agents may be reversed by sufficient doses of adrenergic agonists.

Beta-blocking ophthalmological preparations may block systemic beta-agonist effects e.g., of adrenaline. The anaesthesiologist should be informed when the patient is receiving timolol.

Hypoglycaemia

Beta-adrenergic blocking agents may increase the hypoglycaemic effect of agents used to treat diabetes, and can mask the signs and symptoms of hypoglycaemia. They should be used with caution in patients with spontaneous hypoglycaemia or diabetes (especially those with labile diabetes), who are receiving insulin or oral hypoglycaemic agents.

Hyperthyroidism

Therapy with beta-adrenergic blocking agents may mask certain signs and symptoms of hyperthyroidism. Abrupt withdrawal of therapy may precipitate a worsening of this condition.

Hypersensitivity reactions

When treated with beta-adrenergic blocking agents, patients with a history of atopy or severe anaphylactic reaction to a variety of allergens may be more reactive to repeated challenge with such allergens. They may be unresponsive to the usual doses of epinephrine used to treat anaphylactic reactions.

Myasthenia gravis

Timolol maleate has been reported to rarely increase muscle weakness in some patients

with myasthenia gravis or myasthenic symptoms (e.g., diplopia, ptosis, generalized weakness).

Choroidal detachment and Corneal disease

Choroidal detachment after filtration procedures has been reported with the administration of ocular hypotensive agents.

Ophthalmic beta-blockers may induce dryness of eyes. Patients with corneal diseases should be treated with caution.

4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction

Specific medicinal product interaction studies have not been performed with latanoprost-timolol maleate.

The effect on intraocular pressure or the known effects of systemic beta-blockade may be potentiated when latanoprost-timolol maleate is given to patients already receiving an oral beta-adrenergic blocking agent, and the use of two or more topical beta-adrenergic blocking agents is not recommended.

There have been reports of paradoxical elevations in IOP following the concomitant ophthalmic administration of two prostaglandin analogs. Therefore, the use of two or more prostaglandins, prostaglandin analogs, or prostaglandin derivatives is not recommended.

Mydriasis has occasionally been reported when timolol maleate was given with epinephrine.

The potential exists for additive effects resulting in systemic hypotension and/or marked bradycardia when timolol maleate is administered with:

- calcium channel blockers
- catecholamine-depleting drugs or beta-adrenergic blocking agents
- antiarrhythmics (including amiodarone)
- digitalis glycosides
- guanethidine

Potentiated systemic beta blockade (e.g., decreased heart rate, depression) has been

reported during combined treatment with CYP2D6 inhibitors (e.g., quinidine, fluoxetine, paroxetine) and timolol.

Beta-adrenergic blocking agents may increase the hypoglycaemic effect of agents used to treat diabetes (See section 4.4 – Timolol Maleate).

4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation

Fertility:

Latanoprost has not been found to have any effect on male or female fertility in animal studies. Reproduction and fertility studies of timolol maleate in rats demonstrated no adverse effect on male or female fertility at doses up to 21,000 times the systemic exposure following the maximum recommended human ophthalmic dose (See section 5.3 Impairment of Fertility - Latanoprost and Timolol Maleate).

Pregnancy:

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Latanoprost-timolol maleate should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus (See section 5.3– Latanoprost and Timolol Maleate).

Lactation:

Latanoprost and its metabolites may pass into breast milk. Timolol maleate has been detected in human milk following oral and ocular drug administration. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

4.7 Effects on Ability to Drive and Use Machines

Instillation of eye drops may cause transient blurring of vision. Until this has resolved, patients should not drive or use machines.

4.8 Undesirable Effects

Latanoprost/timolol maleate

The following adverse drug reactions have been observed in clinical trials with latanoprost/timolol maleate.

ADRs by SOC and CIOMS frequency category for latanoprost/timolol maleate listed in order of decreasing medical seriousness or clinical importance within each frequency category and SOC.

System Organ Class	Common ≥ 1/100 to <1/10	Uncommon ≥ 1/1,000 to <1/100	Frequency not known (cannot be estimated from the available data)
Nervous system disorders	Headache		
Eye disorders	Corneal disorder, Keratitis, Conjunctivitis, Blepharitis, Eye pain, Eye irritation, Eye hyperaemia, Iris hyperpigmentation	Conjunctival disorder, Hypertrichosis (eyelash and vellus hair changes of the eyelid; increased length, thickness, pigmentation, and number of eyelashes), Photophobia	Abnormal vision, Errors of refraction
Vascular disorders	Hypertension		
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash, Skin disorder	

The following are adverse events that have been observed in clinical trials with latanoprost/timolol maleate; causality to study drug has not been established.

Adverse Events by SOC and CIOMS frequency category for latanoprost/timolol listed in order of decreasing medical seriousness or clinical importance within each frequency category and SOC.

System Organ Class	Very Common ≥ 1/10	Common ≥ 1/100 to <1/10	Uncommon ≥ 1/1,000 to <1/100
Infections and infestations		Upper respiratory tract infection	Infection, Sinusitis
Metabolism and nutrition disorders			Diabetes mellitus, Hypercholesterolemia
Psychiatric disorders			Depression
Eye disorders	Cataract	Visual field defect	
Musculoskeletal and connective tissue disorders			Arthritis

Latanoprost:

Additional adverse drug reactions have been observed in clinical trials and post-marketing with the single component latanoprost.

ADRs by SOC and CIOMS frequency category for latanoprost monotherapy listed in order of decreasing medical seriousness or clinical importance within each frequency category and SOC.

System Organ Class	Common ≥1/100 to <1/10	Uncommon ≥1/1,000 to <1/100	Rare ≥1/10,000 to <1/1,000	Frequency not known (cannot be estimated from the available data)
Infections and infestations				Herpetic keratitis*
Nervous system disorders		Dizziness*,		
Eye disorders	Eye irritation	Macular oedema	Corneal oedema*,	Corneal erosion*,

System Organ Class	Common ≥1/100 to <1/10	Uncommon ≥1/1,000 to <1/100	Rare ≥1/10,000 to <1/1,000	Frequency not known (cannot be estimated from the available data)
	(burning, grittiness; itching; stinging and foreign body sensation), Eyelash and vellus hair changes of the eyelid (increased length, thickness, pigmentation, and number of eyelashes)*	including cystoid macular oedema*, Uveitis* Photophobia*, Eyelid oedema	Iritis*	Punctate keratitis*, Pseudopemphigoid of ocular conjunctiva*, Trichiasis*, Vision blurred*, Localized skin reaction on the eyelids*, Iris cyst*; Periorbital and lid changes resulting in deepening of the eyelid sulcus*, Darkening of palpebral skin of eyelids*
Cardiac disorders		Angina*, Palpitations*		Angina unstable*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Asthma* Dyspnoea*		Acute asthma attacks*, Asthma aggravation*
Gastrointestinal disorders		Nausea*	Vomiting*	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash	Pruritus*	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Myalgia*, Arthralgia*		

System Organ Class	Common ≥1/100 to <1/10	Uncommon ≥1/1,000 to <1/100	Rare ≥1/10,000 to <1/1,000	Frequency not known (cannot be estimated from the available data)
General disorders and administration site conditions		Chest pain*		
*ADR identified post-marketing				

Timolol Maleate (Ocular Administration):

Additional adverse drug reactions have been observed with the single component timolol maleate when used by ocular administration

Adverse Drug Reaction Table : Timolol Maleate (ocular administration)

System Organ Class	Adverse Drug Reactions
Immune system disorders	Signs and symptoms of systemic allergic reactions including anaphylaxis; angioedema; urticaria; pruritus; localised and generalised rash
Metabolism and nutrition disorders	Masked symptoms of hypoglycaemia in diabetic patients; anorexia
Psychiatric disorders	Behavioral changes and psychic disturbances including, confusion, hallucinations, anxiety, disorientation, nervousness, and memory loss; insomnia; depression; nightmares
Nervous system disorders	Cerebral vascular accident; cerebral ischemia; dizziness; increase in signs and symptoms of myasthenia gravis; paraesthesia; somnolence; headache; syncope
Eye disorders	Cystoid macular edema; choroidal detachment following filtration surgery; corneal erosion; keratitis; diplopia; decreased corneal sensitivity; signs and symptoms of ocular irritation (e.g., burning, stinging, itching, tearing, redness); dry eyes; ptosis; blepharitis; visual disturbances

Adverse Drug Reaction Table : Timolol Maleate (ocular administration)

System Organ Class	Adverse Drug Reactions
	including refractive changes; vision blurred
Ear and labyrinth disorders	Tinnitus
Cardiac disorders	Cardiac arrest; cardiac failure; heart block; atrioventricular block; congestive heart failure; worsening of angina pectoris; arrhythmia; bradycardia; palpitation
Vascular disorders	Claudication; cold hands and feet; hypotension; Raynaud's phenomenon
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Respiratory failure; pulmonary oedema; bronchospasm (predominantly in patients with pre-existing bronchospastic disease); cough; dyspnoea; nasal congestion
Gastrointestinal disorders	Retroperitoneal fibrosis; abdominal pain; vomiting; diarrhoea; dry mouth; dysgeusia; dyspepsia; nausea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash; psoriasiform rash; pseudopemphigoid; exacerbation of psoriasis; alopecia
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia, Systemic lupus erythematosus
Reproductive system and breast disorders	Sexual dysfunction; decreased libido; impotence; Peyronie's disease
General disorders and administration site conditions	Chest pain; oedema; asthenia; fatigue

Adverse reactions reported with the use of eyedrops containing phosphate buffers.

Cases of corneal calcification have been reported very rarely in association with the use of phosphate-containing eye drops in some patients with significantly damaged corneas.

4.9 Overdose

If overdosage with latanoprost-timolol occurs, treatment should be symptomatic.

Information concerning overdose with the individual components is provided below:

Latanoprost:

Apart from ocular irritation and conjunctival hyperemia, no other ocular adverse effects are known if latanoprost is overdosed.

If latanoprost is accidentally ingested the following information may be useful: One 2.5 ml bottle contains 125 micrograms latanoprost. More than 90% is metabolized during the first pass through the liver. Intravenous infusion of 3 mcg/kg in healthy volunteers induced no symptoms, but a dose of 5.5 – 10 mcg/kg caused nausea, abdominal pain, dizziness, fatigue, hot flushes and sweating. In patients with moderate bronchial asthma, bronchoconstriction was not induced by latanoprost when applied topically on the eyes in a dose of seven times the clinical dose of latanoprost (See section 5.3 Latanoprost: *Systemic/Ocular Effects*).

Timolol Maleate:

There have been reports of inadvertent overdosage with timolol-maleate ophthalmic solution resulting in systemic effects similar to those seen with systemic beta-adrenergic blocking agents such as dizziness, headache, shortness of breath, bradycardia, bronchospasm, and cardiac arrest (See section 4.8 Timolol Maleate (Ocular Administration)).

An *in vitro* hemodialysis study demonstrated that timolol was readily dialyzed from human plasma or whole blood.

A study with renal failure patients demonstrated that timolol was not readily dialyzed.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic Properties

Mechanism of Action:

Product consists of two components: latanoprost and timolol maleate. These two components decrease elevated IOP by different mechanisms of action and the combined effect results in additional IOP reduction compared to either compound administered alone.

Latanoprost:

The active substance latanoprost, a prostaglandin F_{2α} analogue, is a selective prostanoid FP receptor agonist that reduces the intraocular pressure by increasing the outflow of

aqueous humor, primarily through the uveoscleral route and also through the trabecular meshwork.

Clinical trials have shown that latanoprost has no significant effect on the production of aqueous humour. Latanoprost has not been found to have any effect on the blood-aqueous barrier.

Latanoprost has not induced fluorescein leakage in the posterior segment of pseudophakic human eyes during short-term treatment.

Latanoprost in clinical doses has not been found to have any significant pharmacological effects on the cardiovascular or respiratory system.

Timolol Maleate:

Timolol maleate is a beta-1 and beta-2 (non-selective) adrenergic receptor blocking agent that does not have significant intrinsic sympathomimetic, direct myocardial depressant, or local anesthetic (membrane-stabilizing) activity.

Beta-adrenergic receptor blockade reduces cardiac output in both healthy subjects and patients with heart disease. In patients with severe impairment of myocardial function, beta-adrenergic receptor blockade may inhibit the stimulatory effect of the sympathetic nervous system necessary to maintain adequate cardiac function.

Beta-adrenergic receptor blockade in the bronchi and bronchioles results in increased airway resistance from unopposed parasympathetic activity. Such an effect in patients with asthma or other bronchospastic conditions is potentially dangerous (See sections 4.3 and 4.4– Timolol Maleate).

Timolol maleate ophthalmic solution, when applied topically on the eye, has the action of reducing elevated as well as normal intraocular pressure, whether or not accompanied by glaucoma. Elevated intraocular pressure is a major risk factor in the pathogenesis of glaucomatous visual field loss. The higher the level of intraocular pressure, the greater the likelihood of glaucomatous visual field loss and optic nerve damage.

The precise mechanism of the ocular hypotensive action of timolol maleate is not clearly

established at this time. Tonography and fluorophotometry studies in man suggest that its predominant action may be related to reduced aqueous formation. However, in some studies a slight increase in outflow facility was also observed.

Clinical Effects:

In dose finding studies, latanoprost-timolol maleate produced significantly greater decreases in mean diurnal IOP compared to latanoprost and timolol maleate administered once daily as monotherapy. In two well controlled, double masked six-month clinical studies the IOP reducing effect of latanoprost-timolol maleate was compared with latanoprost and timolol maleate monotherapy in patients with an IOP of at least 25 mm Hg or greater. Following a 2 to 4 week run-in with timolol maleate (mean decrease in IOP from enrollment of 5 mm Hg), additional decreases in mean diurnal IOP of 3.1, 2.0 and 0.6 mm Hg were observed after 6 months of treatment with latanoprost-timolol maleate and latanoprost and timolol maleate (twice daily), respectively. The IOP lowering effect of latanoprost-timolol maleate was maintained in a 6 month open label extension of these studies.

Onset of action of latanoprost-timolol maleate is within one hour and maximal effect occurs within six to eight hours. Adequate IOP reducing effect has been shown to be present up to 24 hours post-dosage after multiple treatments.

5.2 Pharmacokinetic Properties

Latanoprost-Timolol Maleate:

No pharmacokinetic interactions between latanoprost and timolol maleate were observed, although there was an approximate two-fold increased concentration of the acid of latanoprost in aqueous humour 1 to 4 hours after administration of latanoprost-timolol maleate compared to monotherapy.

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 two hours after topical administration.

Distribution:

The distribution volume in humans is 0.16 ± 0.02 L/kg. The acid of latanoprost can be measured in aqueous humor during the first four hours, and in plasma only during the first hour after local administration.

Metabolism:

Latanoprost, an isopropyl ester prodrug, is hydrolyzed by esterases 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 is rapid ($t_{1/2} = 17$ min) 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 Maleate:

The maximum concentration of timolol maleate in the aqueous humor is reached about one hour after topical administration of eye drops. Part of the dose is absorbed systemically and a maximum plasma concentration of 1 ng/ml is reached 10 to 20 minutes after topical administration of one eye drop to each eye once daily (300 micrograms/day). The half-life of timolol maleate in plasma is about six hours. Timolol maleate is extensively metabolized in the liver. The metabolites are excreted in the urine together with some unchanged timolol maleate.

5.3 Preclinical Safety Data

The ocular and systemic safety profile of the individual components is well established. No adverse ocular or systemic effects were seen in rabbits treated topically with the fixed combination or with concomitantly administered latanoprost and timolol ophthalmic solutions. Safety pharmacology, genotoxicity and carcinogenicity studies with each of the components revealed no special hazards for humans. Latanoprost did not affect corneal wound healing in the rabbit eye, whereas timolol inhibited the process in the rabbit and the monkey eye when administered more frequently than once a day.

Latanoprost:

Systemic/Ocular Effects:

The ocular as well as systemic toxicity of latanoprost has been investigated in several animal species. Generally, latanoprost is well tolerated with a safety margin between clinical ocular dose and systemic toxicity of at least 1000 times. High doses of latanoprost, approximately 100 times the clinical dose/kg body weight, administered intravenously to unanesthetized monkeys have been shown to increase the respiration rate probably reflecting bronchoconstriction of short duration. In monkeys, latanoprost has been infused intravenously in doses of up to 500 mcg/kg without major effects on the cardiovascular system. In animal studies, latanoprost has not been found to have sensitizing properties.

In the eye, no toxic effects have been detected with doses of up to 100 micrograms/eye/day in rabbits or monkeys (clinical dose is approximately 1.5 micrograms/eye/day). Latanoprost has no or negligible effects on the intraocular blood circulation when used at the clinical dose and studied in monkeys.

In chronic ocular toxicity studies, administration of latanoprost 6 micrograms/eye/day has also been shown to induce increased palpebral fissure. This effect is reversible and occurs at doses above the clinical dose level. The effect has not been seen in humans.

Carcinogenesis:

Carcinogenicity studies in mice and rats were negative.

Mutagenesis:

Latanoprost was found negative in reverse mutation tests in bacteria, gene mutation in mouse lymphoma and mouse micronucleus test. Chromosome aberrations were observed *in vitro* with human lymphocytes. Similar effects were observed with prostaglandin F_{2α}, a naturally occurring prostaglandin, and indicates that this is a class effect.

Additional mutagenicity studies on *in vitro/in vivo* unscheduled DNA synthesis in rats were negative and indicate that latanoprost does not have mutagenic potency.

Impairment of Fertility:

Latanoprost has not been found to have any effect on male or female fertility in animal studies. In the embryotoxicity study in rats, no embryotoxicity was observed at intravenous

doses (5, 50 and 250 micrograms/kg/day) of latanoprost. However, latanoprost induced embryolethal effects in rabbits at doses of 5 micrograms/kg/day and above. Latanoprost has been shown to cause embryofetal toxicity in rabbits characterized by increased incidences of late resorption and abortion and reduced fetal weight when given in intravenous doses approximately 100 times the human dose.

Teratogenesis:

No teratogenic potential has been detected.

Timolol Maleate:

Carcinogenesis:

In a two-year study of timolol maleate administered orally to rats, there was a statistically significant increase in the incidence of adrenal pheochromocytomas in male rats administered 300 mg/kg/day (approximately 42,000 times the systemic exposure following the maximum recommended human ophthalmic dose). Similar differences were not observed in rats administered oral doses equivalent to approximately 14,000 times the maximum recommended human ophthalmic dose.

In a lifetime oral study in mice, there were statistically significant increases in the incidence of benign and malignant pulmonary tumors, benign uterine polyps and mammary adenocarcinomas in female mice at 500 mg/kg/day, (approximately 71,000 times the systemic exposure following the maximum recommended human ophthalmic dose), but not at 5 or 50 mg/kg/day (approximately 700 or 7,000, respectively, times the systemic exposure following the maximum recommended human ophthalmic dose). In a subsequent study in female mice, in which post-mortem examinations were limited to the uterus and the lungs, a statistically significant increase in the incidence of pulmonary tumors was again observed at 500 mg/kg/day.

The increased occurrence of mammary adenocarcinomas was associated with elevations in serum prolactin which occurred in female mice administered oral timolol maleate at 500 mg/kg/day, but not at doses of 5 or 50 mg/kg/day. An increased incidence of mammary adenocarcinomas in rodents has been associated with administration of several other therapeutic agents that elevate serum prolactin, but no correlation between serum prolactin levels and mammary tumors has been established in humans.

Mutagenesis:

Timolol maleate was devoid of mutagenic potential when tested *in vivo* (mouse) in the micronucleus test and cytogenetic assay (doses up to 800 mg/kg) and *in vitro* in a neoplastic cell transformation assay (up to 100 mcg/mL). In Ames tests the highest concentrations of timolol maleate employed, 5,000 or 10,000 mcg/plate, were associated with statistically significant elevations of revertants observed with tester strain TA100 (in seven replicate assays), but not in the remaining three strains. In the assays with tester strain TA100, no consistent dose response relationship was observed, and the ratio of test to control revertants did not reach 2. A ratio of 2 is usually considered the criterion for a positive Ames test.

Impairment of Fertility:

Reproduction and fertility studies in rats demonstrated no adverse effect on male or female fertility at doses up to 21,000 times the systemic exposure following the maximum recommended human ophthalmic dose.

Teratogenesis:

Teratogenicity studies with timolol maleate in mice, rats, and rabbits at oral doses up to 50 mg/kg/day (7,000 times the systemic exposure following the maximum recommended human ophthalmic dose) demonstrated no evidence of fetal malformations. Although delayed fetal ossification was observed at this dose in rats, there were no adverse effects on post-natal development of offspring. Doses of 1000 mg/kg/day (142,000 times the systemic exposure following the maximum recommended human ophthalmic dose) were maternotoxic in mice and resulted in an increased number of fetal resorptions. Increased fetal resorptions were also seen in rabbits at doses of 14,000 times the systemic exposure following the maximum recommended human ophthalmic dose, in this case without apparent maternotoxicity.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of Excipients

Sodium chloride, benzalkonium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, hydrochloric acid solution (for adjustment to pH 6.0), sodium hydroxide solution (for adjustment to pH 6.0), and water for injection.

LPD Title: Latanoprost - Timolol Maleate Ophthalmic Solution

LPD rev no.: 7.0

LPD Date: February 20, 2023

Country: Thailand

Reference CDS ver: 7.0; date: February 25, 2022

6.2 Shelf Life

Please see details on carton.

Shelf life after opening container: 4 weeks.

6.3 Special Precautions for Storage

Store unopened bottle(s) under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F).

After first opening the container, store at or below 25°C (77°F) and use within four weeks.

Protect from light.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Viatrix (Thailand) Limited

LPD Revision No.: 7.0

LPD date: February 20, 2023

Country: Thailand

ซาลาคอม XALACOM™

1. ชื่อยา

ซาลาคอม (XALACOM™)

2. สูตรยา

ใน 1 มล. ประกอบด้วย latanoprost (ลาตานิพรอส) 50 ไมโครกรัม และ timolol maleate (ทีโมลอล มาลีเอท) 6.8 มก. ซึ่งเทียบเท่ากับ timolol 5 มก.

3. ลักษณะยา

ยาหยอดตา

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

ลดความดันตา (elevated intraocular pressure (IOP)) ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคต้อหินชนิดมุมเปิด (open – angle glaucoma) หรือผู้ที่มีความดันตาสูง (ocular hypertension) ซึ่งไม่ตอบสนองต่อยา ลดความดันตาเฉพาะที่อย่างเพียงพอ

4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา

การใช้ในผู้ใหญ่ (รวมถึงผู้สูงอายุ):

หยดยา 1 หยดในตาข้างที่เป็น วันละครั้ง

ไม่ควรใช้ยา latanoprost-timolol maleate เกินวันละครั้ง เนื่องจากพบว่าการใช้ยา latanoprost บ่อยจะลดผลในการลดความดันตา

ถ้าลืมใช้ยาไป 1 ครั้ง ควรใช้ยาครั้งถัดไปตามเวลาที่วางแผนไว้ต่อไปดังเดิม

ถ้ามีการใช้ยาหยอดตามากกว่า 1 ชนิด ควรใช้ยาห่างกันอย่างน้อย 5 นาที

ควรถอดเลนส์สัมผัส (contact lenses) ก่อนหยอดยา และอาจจะใส่ใหม่หลังหยอดยา 15 นาที (ดูหัวข้อ 4.4)

เมื่อใช้ที่อุดต่อน้ำตาต่อโพรงจุกหรือปิดตาเป็นเวลา 2 นาที จะลดการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย ซึ่งอาจช่วยลดผลข้างเคียงจากยา และเพิ่มการออกฤทธิ์เฉพาะที่ของยา

การใช้ในเด็ก:

ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาในเด็ก

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ latanoprost-timolol maleate ในผู้ป่วยที่มี:

- โรคของทางเดินหายใจที่ยังไม่สงบ รวมทั้งโรคหอบหืด มีประวัติโรคหอบหืด หรือโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังชนิดรุนแรง (severe chronic obstructive pulmonary disease)
- ภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติ (sinus bradycardia), กลุ่มอาการป่วยจากไซนัส (sick sinus syndrome), sino-atrial block, atrioventricular block ระดับ 2 หรือ 3 ที่ไม่ได้ใช้ pace-maker ควบคุมการเต้นของหัวใจ ภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างชัดเจน (overt cardiac failure) หรือภาวะช็อกจากหัวใจ (cardiogenic shock)
- ภาวะภูมิไวเกินต่อ latanoprost, timolol maleate หรือส่วนประกอบอื่น ๆ ของตำรับยา

4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

ทั่วไป

ตำรับยานี้ประกอบด้วย benzalkonium chloride ซึ่งอาจถูกดูดซึมด้วยเลนส์สัมผัส (ดูหัวข้อ 4.2)

Latanoprost

การเปลี่ยนแปลงของเม็ดสีของม่านตา

latanoprost อาจทำให้เม็ดสีน้ำตาลของม่านตาค่อย ๆ เพิ่มขึ้น สีของตาที่เปลี่ยนไปเนื่องจาก melanin ใน stromal melanocytes ของม่านตาเพิ่มขึ้นมากกว่าที่จะเกิดจากการเพิ่มจำนวน melanocytes ตามปกติเม็ดสีน้ำตาลรอบรูม่านตาจะขยายวงจากจุดศูนย์กลางกว้างออกไปสูริม่านตา และม่านตาทั้งหมดหรือบางส่วนจะกลายเป็นสีน้ำตาลมากขึ้น การเปลี่ยนสีของม่านตาจะ

เกิดขึ้นเล็กน้อยในผู้ป่วยส่วนใหญ่และอาจตรวจไม่พบทางคลินิก มีรายงานการเพิ่มเม็ดสีของม่านตาในตาหนึ่งหรือสองข้างส่วนใหญ่ในผู้ป่วยที่มีสีของม่านตาเป็นสีผสมซึ่งมีสีน้ำตาลตั้งแต่ก่อนหยอดยา ไม่พบผลกระทบต่อไฟหรือกระที่ม่านตาจากการรักษา ในการทดลองทางคลินิกไม่พบการสะสมของเม็ดสีใน trabecular meshwork หรือที่อื่นในห้องลูกตาส่วนหน้า (anterior chamber)

ในการศึกษาทางคลินิกซึ่งออกแบบเพื่อประเมินเม็ดสีของม่านตาตลอดเวลา 5 ปี ไม่พบหลักฐานที่บ่งถึงผลอันไม่พึงประสงค์ที่เป็นผลเนื่องมาจากการสร้างเม็ดสีเพิ่มขึ้นแม้จะใช้ยา latanoprost ต่อไป ผลการศึกษาที่สอดคล้องกับประสบการณ์ทางคลินิกหลังยาววางตลาดตั้งแต่ปี ค.ศ. 1996 นอกจากนี้ การลดความดันตาในผู้ป่วยยังคงเท่ากันโดยไม่เกี่ยวกับการเพิ่มเม็ดสีของม่านตา ดังนั้น ผู้ป่วยที่มีการเพิ่มเม็ดสีของม่านตา ยังสามารถให้การรักษาด้วย latanoprost ต่อไปได้ ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการตรวจอย่างสม่ำเสมอ และอาจต้องหยุดการรักษา ซึ่งขึ้นกับสถานการณ์ทางคลินิก

การเพิ่มของเม็ดสีของม่านตามักเริ่มเกิดภายในปีแรกของการรักษา และพบน้อยมากในปีที่ 2 หรือ 3 และไม่พบเลยหลังการรักษาในปีที่ 4 ไปแล้ว อัตราการเพิ่มเม็ดสีในม่านตาจะลดลงในเมื่อเวลาผ่านไปและคงที่ใน 5 ปี ยังไม่มีการประเมินผลของการเพิ่มเม็ดสีภายหลัง 5 ปีไปแล้ว ระหว่างการศึกษาทางคลินิก ไม่พบว่ามี การเพิ่มเม็ดสีน้ำตาลของม่านตาอีกหลังจากการหยุดการรักษา แต่ผลของการที่มีสีเปลี่ยนไปอาจคงอยู่ถาวร

ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตาข้างเดียว มีโอกาสที่จะเกิดสีของตา 2 ข้างแตกต่างกันได้

การเปลี่ยนแปลงของเปลือกตาและขนตา

มีรายงานการที่เปลือกตามีสีคล้ำขึ้นซึ่งอาจกลับคืนเหมือนเดิมได้ ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ latanoprost

latanoprost อาจทำให้ขนตาและ vellus hair ค่อย ๆ เปลี่ยนไปในตาข้างที่ได้รับการรักษา การเปลี่ยนนี้รวมถึงการเพิ่มความยาว ความหนา การสร้างเม็ดสี และจำนวนขนตาหรือขน และขนตายาวผิดปกติทางไปจากเดิม การเปลี่ยนแปลงของขนตาจะกลับมาปกติเมื่อหยุดการรักษา

การบวมบริเวณจุดภาพชัด

มีรายงานการบวมของ macular (macular oedema) รวมทั้งการบวมของ macular แบบคล้ายถุงน้ำ (cystoid macular edema) ระหว่างการใช้ยา latanoprost รายงานเหล่านี้ส่วนใหญ่เกิดในผู้ป่วยที่ไม่มีเลนส์ตา (aphakic) ผู้ป่วยที่ใส่เลนส์ตาเทียม (pseudophakic) ที่มีการฉีกขาดของถุงหุ้มเลนส์ส่วนหลัง (posterior lens capsule) หรือผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการบวมของ macular

แนะนำให้ใช้ยา latanoprost ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยเหล่านี้

ต้อหิน

ไม่มีรายงานของประสพการณ์การใช้ยา latanoprost-timolol maleate ในผู้ป่วยที่เป็นต้อหินเรื้อรัง ชนิดมุมปิด (chronic angle closure glaucoma) ที่เกิดจากการอักเสบ และมีหลอดเลือดงอกใหม่ (neovascular) ต้อหินชนิดมุมเปิดในผู้ป่วยที่ใส่เลนส์ตาเทียม และผู้ป่วย pigmentary glaucoma ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ยา latanoprost-timolol ด้วยความระมัดระวังในภาวะเหล่านี้จนกว่าจะมีประสพการณ์มากขึ้น

กระจกตาอักเสบจากเริม

ควรใช้ยา latanoprost ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นกระจกตาอักเสบจากเริม (herpetic keratitis) และควรหลีกเลี่ยงการใช้น้ำในกรณีที่เกิดกระจกตาอักเสบด้วยโรคเริมอยู่ และในผู้ป่วยที่มีประวัติมีการกลับมาเป็นอีกของกระจกตาอักเสบจากเริม โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เกี่ยวข้องกับ prostaglandin analogues

Timolol Maleate

ปฏิกิริยาต่อหัวใจร่วมหลอดเลือดและระบบทางเดินหายใจ

ผลอันไม่พึงประสงค์จากการได้รับยาในกลุ่ม beta-adrenergic blocking ทาง systemic อาจเกิดกับการใช้ยาเฉพาะที่ได้เช่นกัน ผู้ป่วยที่มีประวัติการเป็นโรคหัวใจรุนแรงควรตรวจระวังและติดตามอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างใกล้ชิด การใช้ timolol maleate เฉพาะที่ อาจทำให้เกิดปฏิกิริยาต่อระบบหัวใจและหายใจดังต่อไปนี้:

- อาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่พอชนิด Prinzmetal กำเริบ
- ความผิดปกติของการไหลเวียนโลหิตส่วนปลายและส่วนกลางกำเริบ
- ความดันโลหิตต่ำ
- หัวใจล้มเหลวซึ่งถึงแก่ชีวิต
- ปฏิกิริยาของระบบการหายใจอย่างรุนแรง รวมทั้งภาวะหลอดลมบีบเกร็ง (bronchospasm) ในผู้ป่วยหอบหืดซึ่งเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต
- หัวใจเต้นช้ากว่าปกติ

เนื่องจากยามีผลต่อ conduction time จึงควรใช้ยา beta-blockers ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วย heart block ระดับ 1

ควรใช้ยาระมัดระวังในผู้ป่วยที่ระบบไหลเวียนโลหิตถูกรบกวน/มีความผิดปกติอย่างรุนแรง (เช่น Reynaud's disease ในแบบรุนแรง หรือ กลุ่มอาการ Reynaud's disease)

ควรใช้ยา timolol maleate อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยหลอดเลือดอุดตันเรื้อรังอย่างอ่อน/ปานกลาง และควรใช้เมื่อประโยชน์ที่ได้มากกว่าความเสี่ยงที่อาจได้รับเท่านั้น

ควรพิจารณาถอนยากลุ่ม beta – adrenergic blocking อย่างช้า ๆ ก่อนทำการผ่าตัดใหญ่ ยา กลุ่ม beta – adrenergic blocking ทำให้ความสามารถของหัวใจในการตอบสนองต่อการกระตุ้น beta – adrenergically mediated reflex บกพร่อง ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงในการดมยาสลบในการผ่าตัด มีรายงานการเกิดความดันโลหิตต่ำรุนแรงอย่างยาวนานระหว่างดมยาสลบ และมีความยากที่จะทำให้การเต้นของหัวใจเริ่มต้นใหม่ และรักษาระดับไว้ ระหว่างการผ่าตัดอาจทำให้ผลของฤทธิ์ยากลุ่ม beta – adrenergic blocking กลับมาปกติได้โดยการใช้ adrenergic agonists ในขนาดที่พอเพียง

ตำรับยาตาที่เป็น beta-blocking อาจรบกวนผลของ beta-agonist ที่มีต่อร่างกาย (เช่น adrenaline) ควรแจ้งวิสัญญีแพทย์ทราบหากผู้ป่วยใช้ timolol อยู่

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

ยากลุ่ม beta – adrenergic blocking อาจทำให้ผลการลดน้ำตาลในเลือดของยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยเบาหวานเพิ่มขึ้น และสามารถบดบังอาการแสดงและอาการของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ จึงควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่เกิดขึ้นเอง หรือผู้ป่วยเบาหวาน (โดยเฉพาะพวกที่มีระดับน้ำตาลในเลือดแกว่งขึ้นลง) ที่ได้รับ insulin หรือยาลดน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทาน

ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ

การรักษาด้วยยากลุ่ม beta – adrenergic blocking อาจจะบดบังอาการแสดงและอาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ (hyperthyroidism) การหยุดยาทันทีอาจชักนำให้อาการเลวลงได้

ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน

เมื่อผู้ป่วยที่มีประวัติ atopy หรือปฏิกิริยาการแพ้แบบ anaphylactic อย่างรุนแรงต่อสารที่ก่อให้เกิดการแพ้ชนิดต่าง ๆ ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม beta – adrenergic blocking อาจมีปฏิกิริยาต่อการที่ได้รับสารที่ก่อให้เกิดการแพ้ซ้ำ ๆ เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยเหล่านี้อาจไม่ตอบสนองต่อยา epinephrine ในขนาดปกติที่ใช้รักษาปฏิกิริยาการแพ้แบบ anaphylactic

โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง

มีรายงานว่าพบได้น้อยที่ timolol maleate จะเพิ่มอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงในผู้ป่วยบางรายที่เป็นโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (myasthenia gravis) หรือมีอาการของ myasthenic (เช่น เห็นภาพซ้อน หนังตาตก อ่อนแรงทั่วร่างกาย)

คอรอยด์ลอก และโรคกระจกตา

มีรายงานการเกิดภาวะ choroidal detachment ภายหลังการทำ filtration ร่วมกับการใช้ยาลดความดันตา

ยาตาชนิด beta-blockers อาจทำให้ตาแห้ง ดังนั้นควรใช้ยาอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่เป็นโรคกระจกตา

4.5 ปฏิกริยาระหว่างยาและปฏิกริยาในรูปแบบอื่น

ยังไม่มีการศึกษาเฉพาะเจาะจงต่อปฏิกริยาระหว่างยาของ latanoprost-timolol maleate

ผลต่อความดันตาหรือผลซึ่งทราบกันดีของ beta-blockade ทั่วร่างกาย อาจมีมากขึ้นเมื่อใช้ latanoprost-timolol maleate ในผู้ป่วยที่ได้รับยา beta – adrenergic blocking ชนิดรับประทานร่วมด้วยและไม่แนะนำให้ใช้ยา beta – adrenergic blocking เฉพาะที่ 2 ชนิดหรือมากกว่าร่วมกัน

มีรายงานผลตรงกันข้ามคือเพิ่มความดันตาจากการใช้ยาหยอดตา prostaglandin analogs 2 ชนิดร่วมกัน ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยา prostaglandins, prostaglandin analogs หรืออนุพันธ์ของ prostaglandin 2 ชนิดหรือมากกว่าร่วมกัน

มีรายงานการเกิดม่านตาขยายได้นาน ๆ ครั้ง เมื่อใช้ Timolol maleate ร่วมกับ epinephrine

มีโอกาสดังกล่าวของการเสริมฤทธิ์กันในการทำให้ความดันโลหิตต่ำ และ/หรือ ภาวะหัวใจเต้นช้า ผิดปกตอย่างมา เมื่อใช้ยา timolol maleate ร่วมกับยาอื่นต่อไปนี้:

- ยากลุ่ม calcium channel blockers
- ยากลุ่ม catecholamine-depleting หรือ ยากลุ่ม beta-adrenergic blocking
- ยาต้านหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ (รวมถึง amiodarone)
- digitalis glycosides

- guanethidine

มีรายงานการเสริมการเกิด beta blockade ของระบบร่างกาย (เช่น อัตราการเต้นหัวใจช้าลง ซึมเศร้า) เมื่อใช้ CYP2D6 inhibitor (เช่น quinidine, fluoxetine, paroxetine) ร่วมกับ timolol

ยากลุ่ม beta-adrenergic blocking อาจทำให้ผลการลดระดับน้ำตาลในเลือดจากยาที่ใช้รักษาผู้ป่วย เบาหวานเพิ่มขึ้น (ดูหัวข้อ 4.4 – Timolol Maleate)

4.6 การใช้ยาในวัยเจริญพันธุ์ ระหว่างมีครรภ์และให้นมบุตร

วัยเจริญพันธุ์:

การศึกษาการสืบพันธุ์และการเจริญพันธุ์ในหนู (rats) พบว่าไม่มีผลอันไม่พึงประสงค์ของยาต่อการเจริญพันธุ์ในหนูตัวผู้และตัวเมีย เมื่อใช้ขนาดยาถึง 21,000 เท่าของที่ร่างกายได้รับจากการใช้ยาขนาดสูงสุดที่แนะนำให้ใช้หยอดตาในมนุษย์ (ดูหัวข้อ 5.3 ความบกพร่องในการเจริญพันธุ์ - Latanoprost และ Timolol Maleate)

สตรีมีครรภ์:

ยังไม่มีการศึกษาที่เพียงพอและควบคุมได้ดีในสตรีมีครรภ์ ควรใช้ยา latanoprost - timolol maleate ในระหว่างมีครรภ์ก็ต่อเมื่อประโยชน์ที่มีโอกาสได้รับคุ้มค่าความเสี่ยงที่จะเกิดกับทารกในครรภ์ (ดูหัวข้อ 5.3 Latanoprost และ Timolol Maleate)

สตรีให้นมบุตร:

latanoprost และเมตาบอไลต์ของยานี้อาจจะผ่านเข้าสู่นมมารดา มีการตรวจพบ timolol maleate ในน้ำนมมนุษย์ภายหลังการรับประทานยาและใช้ยาทางตา เนื่องจากมีโอกาสที่จะเกิดผลอันไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงของยาต่อทารกที่รับประทานนมมารดา จึงควรตัดสินใจที่จะเลือกหยุดการให้นมหรือหยุดการใช้ยา โดยคำนึงถึงความสำคัญของยาต่อมารดา

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับชี่ยานพาหนะและควบคุมเครื่องจักรกล

การใช้ยาหยอดตาอาจเป็นสาเหตุให้สายตาวิงวอนชั่วคราว ผู้ป่วยไม่ควรขับชี่ยานพาหนะหรือใช้เครื่องจักรกลจนกว่าอาการนี้จะหายไป

4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์

Latanoprost/timolol maleate

ในการวิจัยทางคลินิกกับ latanoprost/timolol maleate พบปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาต่อไปนี้

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ตามระบบอวัยวะของร่างกาย และหมวดความถี่ CIOMS สำหรับ latanoprost/timolol maleate แสดงอยู่ในลำดับจากความร้ายแรงทางการแพทย์หรือความสำคัญทางคลินิกมากไปน้อยภายในหมวดความถี่แต่ละหมวดและ ระบบอวัยวะของร่างกาย

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อย ≥ 1/100 ถึง <1/10	พบไม่บ่อย ≥ 1/1,000 ถึง <1/100	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณ จากข้อมูลที่มีอยู่ได้)
ความผิดปกติทางระบบประสาท	ปวดศีรษะ		
ความผิดปกติทางตา	กระจกตาผิดปกติ กระจกตาอักเสบ (keratitis) เยื่อบุตา ขาวอักเสบ เปลือกตา อักเสบ (blepharitis) ปวดตา ระคายเคือง ตา ตามีเลือดคั่ง (hyperaemia) ม่าน ตามีเม็ดสีมากเกินไป	เยื่อบุตาขาวผิดปกติ ขน ดกผิดปกติ (ขนตาและ vellus hair ของเปลือกตา เปลี่ยนแปลง เพิ่มความ ยาว ความหนา การสร้าง เม็ดสี และจำนวนของขน ตา) ภาวะสู้แสงไม่ได้ (photophobia)	สายตาผิดปกติ การ หักแสงผิดปกติ (errors of refraction)
ความผิดปกติทางหลอดเลือด	ความดันโลหิตสูง		
ความผิดปกติทางผิวหนังและเนื้อเยื่อ ใต้ผิวหนัง		ผื่น ผิวหนังผิดปกติ	

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้ที่พบในการวิจัยทางคลินิกกับ latanoprost/timolol maleate โดยยังไม่ทราบความสัมพันธ์เชิงสาเหตุกับยาที่ศึกษา

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดย ระบบอวัยวะของร่างกาย และหมวดความถี่ CIOMS สำหรับ latanoprost/timolol แสดงอยู่ในลำดับจากความร้ายแรงทางการแพทย์หรือความสำคัญทางคลินิกมากไปน้อยภายในหมวดความถี่แต่ละหมวดและ ระบบอวัยวะของร่างกาย

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อยมาก ≥ 1/10	พบบ่อย ≥ 1/100 ถึง <1/10	พบไม่บ่อย ≥ 1/1,000 ถึง <1/100
การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต		การติดเชื้อของทางเดินหายใจส่วนบน	การติดเชื้อ ไซนัสอักเสบ
ความผิดปกติทางการเผาผลาญอาหารและโภชนาการ			เบาหวาน ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูง
ความผิดปกติทางจิต			ซึมเศร้า
ความผิดปกติทางตา	ต้อกระจก	ลานสายตาบกพร่อง	
ความผิดปกติทางกล้ามเนื้อและกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน			ข้ออักเสบ

Latanoprost:

ในการวิจัยทางคลินิกและการใช้ยาหลังวางจำหน่าย พบปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา latanoprost ที่เป็นยาเดี่ยว

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ตามระบบอวัยวะของร่างกาย และหมวดความถี่ CIOMS สำหรับ latanoprost monotherapy แสดงอยู่ในลำดับจากความร้ายแรงทางการแพทย์หรือความสำคัญทางคลินิกมากไปน้อยภายในหมวดความถี่แต่ละหมวดและ ระบบอวัยวะของร่างกาย

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10	พบไม่บ่อย ≥1/1,000 ถึง <1/100	พบน้อย ≥1/10,000 ถึง <1/1,000	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณจากข้อมูลที่มีอยู่ได้)
การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต				กระจกตาอักเสบจากเริ่ม*
ความผิดปกติทางระบบประสาท		เวียนศีรษะ*		
ความผิดปกติทางตา	ระคายเคืองตา (แสบเหมือนผงเข้าตา คัน)	การบวมของ macular (macular	กระจกตาบวม* ม่านตาอักเสบ*	กระจกตาถลอก* กระจกตาอักเสบเป็นจุด*

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10	พบไม่บ่อย ≥1/1,000 ถึง <1/100	พบน้อย ≥1/10,000 ถึง <1/1,000	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณจากข้อมูลที่มีอยู่ได้)
	เจ็บเหมือนเข็มแทงและมีความรู้สึกเหมือนมีสิ่งแปลกปลอมที่ตา) ขนตาและ vellus hair ของเปลือกตาเปลี่ยนแปลง (เพิ่มความยาว ความหนา การสร้างเม็ดสี และจำนวนของขนตา)*	oedema) รวมถึงการบวมของ macular แบบคล้ายถุงน้ำ (cystoid macular edema)* uveitis* ภาวะสู้แสงไม่ได้ (photophobia)* เปลือกตาบวม		pseudopemphigoid ของเยื่อตาส่วนลูกตา* ขนตาเกเข้า* ตามัว* มีปฏิกิริยาเฉพาะที่ของผิวหนังเปลือกตา* มีถุงน้ำที่มานตา* รอบเบ้าตาและหนังตาเปลี่ยนทำให้เบ้าตาลี* ผิวหนังเปลือกตามีสีคล้ำ*
ความผิดปกติทางหัวใจ		อาการเจ็บหน้าอก* ใจสั่น*		อาการเจ็บหน้าอกไม่คงที่*
ความผิดปกติทางการหายใจ ทรวงอก และผนังก้นกลาง		หอบหืด* หายใจลำบาก*		หอบหืดเฉียบพลัน* หอบหืดกำเริบ*
ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้		คลื่นไส้*	อาเจียน*	
ความผิดปกติทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง		ผื่นผิวหนัง	คัน*	
ความผิดปกติทางกล้ามเนื้อและกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน		ปวดกล้ามเนื้อ* ปวดข้อ*		
ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณตำแหน่งที่ให้ยา		เจ็บหน้าอก*		
*ADR ที่ระบุหลังวางจำหน่าย				

Timolol Maleate (ชนิดยาหยอดตา):

พบปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาเพิ่มเติมจากยาหยอดตา timolol maleate ที่เป็นยาเดี่ยว

ตารางปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา : Timolol Maleate (ชนิดหยอดตา)

ระบบอวัยวะของร่างกาย	ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา
ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน	อาการแสดงและอาการของปฏิกิริยาการแพ้ทั่วร่างกาย รวมถึง anaphylaxis angioedema ลมพิษ คัน และผื่น เฉพาะที่และทั่วร่างกาย
ความผิดปกติทางการเผาผลาญอาหารและโภชนาการ	บดบังอาการของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยเบาหวาน เปื่ออาหาร
ความผิดปกติทางจิต	พฤติกรรมเปลี่ยนแปลงและอาการผิดปกติทางจิต รวมถึง ภาวะสับสน ประสาทหลอน วิตกกังวล ภาวะมีเนื้องอก สับสน กระวนกระวาย และสูญเสียความจำ นอนไม่หลับ ซึมเศร้า และฝันร้าย
ความผิดปกติทางระบบประสาท	ภาวะสมองขาดเลือด โรคหลอดเลือดในสมอง มีเนื้องอก เพิ่ม อาการแสดงและอาการของโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (myasthenia gravis) มากขึ้น ชา ง่วงนอน ปวดศีรษะ และเป็นลม
ความผิดปกติทางตา	การบวมของ macular แบบคล้ายถุงน้ำ (cystoid macular edema) choroidal detachment ที่เกิดตามหลังการผ่าตัด filtration กระจกตาถลอก กระจกตาอักเสบ (keratitis) เห็นภาพซ้อน ความไวของกระจกตาลดลง อาการแสดง และอาการของตาระคายเคือง (เช่น แสบ เจ็บเหมือนเข็มแทง คัน น้ำตาไหล ตาแดง) ตาแห้ง หนังตาตก เปลือกตาอักเสบ (blepharitis) และการมองเห็นผิดปกติ รวมถึงมีการเปลี่ยนแปลงของการหักเหของแสง ตามัว
ความผิดปกติทางหูและห้องหูชั้นใน	เสียงในหู
ความผิดปกติทางหัวใจ	หัวใจหยุดเต้น หัวใจล้มเหลว การปิดกั้นการนำกระแสไฟฟ้าในหัวใจ atrioventricular block ภาวะหัวใจล้มเหลว เลือดคั่ง อาการเจ็บหน้าอกจากหัวใจขาดเลือดแยลง หัวใจเต้นผิดจังหวะ หัวใจเต้นช้า ใจสั่น
ความผิดปกติทางหลอดเลือด	อาการปวดขาเพราะขาดเลือด (claudication) มือและเท้า

ตารางปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา : Timolol Maleate (ชนิดหยอดตา)

ระบบอวัยวะของร่างกาย	ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา
	เย็น ความดันโลหิตต่ำ และ Raynaud's phenomenon
ความผิดปกติทางการหายใจ ทรวงอก และผนังก้นกลาง	การหายใจล้มเหลว น้ำท่วมปอด (pulmonary oedema) หลอดลมบีบเกร็ง (พบเด่นชัดในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดลมบีบเกร็งมาก่อน) ไอ หายใจลำบาก เยื่อบุจมูกมีเลือดคั่ง
ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้	ภาวะเกิดพังผืดที่บริเวณ retroperitoneal ปวดท้อง อาเจียน ท้องเสีย ปากแห้ง ความรู้สึกรับรสเสื่อมลง อาหารไม่ย่อย คลื่นไส้
ความผิดปกติทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	ผื่นผิวหนัง psoriasiform rash pseudopemphigoid โรคเรื้อนกว้างกำเริบ ผม่วรงมาก
ความผิดปกติทางกล้ามเนื้อและกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	ปวดกล้ามเนื้อ systemic lupus erythematosus
ความผิดปกติทางระบบสืบพันธุ์และทรวงอก	อาการหย่อนสมรรถภาพทางเพศ การแข็งตัวของอวัยวะเพศชายลดลง หมดสมรรถภาพทางเพศ Peyronie's disease
ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณตำแหน่งที่หยดยา	เจ็บหน้าอก บวม อ่อนเพลีย อ่อนล้า

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานจากการใช้ยาหยอดตาที่มีฟอสเฟตบัฟเฟอร์

มีรายงานภาวะแคลเซียมสะสมที่กระจกตาแต่พบน้อยมาก ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาหยอดตาที่มีส่วนผสมของฟอสเฟตในผู้ป่วยที่กระจกตาเสียหายอย่างมีนัยสำคัญอยู่ก่อนแล้ว

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ถ้าได้รับยา latanoprost-timolol เกินขนาด ควรให้การรักษาตามอาการ

ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการได้รับยาเกินขนาดของแต่ละส่วนประกอบของยา มีดังต่อไปนี้:

Latanoprost:

ไม่มีผลอันไม่พึงประสงค์ทางตาอื่นนอกจากระคายเคืองตาและ เส้นเลือดที่เยื่อบุตาขาวขยายตัวมาก (conjunctival hyperemia) เมื่อใช้ latanoprost เกินขนาด

ถ้ารับประทานยา latanoprost เข้าไปโดยบังเอิญ ข้อมูลต่อไปนี้อาจเป็นประโยชน์: ขวดยาขนาด 2.5 มล. ประกอบด้วยตัวยา latanoprost 125 ไมโครกรัม จะถูกเมตาบอลิซึมมากกว่า 90% ระหว่างที่ผ่านไปที่ตับครั้งแรก การฉีดยา 3 ไมโครกรัม/กก. เข้าทางหลอดเลือดดำในอาสาสมัครที่สุขภาพดีไม่พบอาการที่ผิดปกติ แต่ขนาดยาที่ 5.5– 10 ไมโครกรัม/กก. ทำให้เกิดคลื่นไส้ ปวดท้อง มีนงง อ่อนล้า ร้อนวูบวาบ และเหงื่อออก ในผู้ป่วยหอบหืดที่มีความรุนแรงของโรคปานกลาง เมื่อได้ยา latanoprost หยอดตาในขนาดยามากเป็น 7 เท่าของขนาดยาปกติ ไม่พบว่าเกิดภาวะหลอดลมตีบ (ดูหัวข้อ 5.3 Latanoprost : ผลต่อร่างกายและตา)

Timolol Maleate:

มีรายงานการได้รับยา timolol-maleate ชนิดสารละลายสำหรับหยอดตาเกินขนาดโดยไม่ได้ตั้งใจ มีผลเกิดกับร่างกายจะคล้ายคลึงกับกลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม beta-adrenergic blocking ทาง systemic เช่น มีนงง ปวดศีรษะ หายใจไม่อิ่ม หัวใจเต้นช้า หลอดลมบีบเกร็ง และหัวใจหยุดเต้น (ดูหัวข้อ 4.8 Timolol Maleate (ชนิดยาหยอดตา))

ในการศึกษาการล้างไตผ่านไตเทียม (hemodialysis) ในหลอดทดลอง พบว่า timolol ถูก dialyzed จากพลาสมาหรือจากเลือดของมนุษย์ได้โดยง่าย

การศึกษาในผู้ป่วยไตวาย พบว่า timolol ไม่ถูก dialyzed ได้โดยง่าย

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์:

ตำรับยาประกอบด้วย 2 ส่วนคือ latanoprost และ timolol maleate ทั้ง 2 ตัวยานี้ลดความดันตาสูง โดยกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน และมีผลในการเสริมฤทธิ์ลดความดันตาได้เพิ่มมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยาเดี่ยว

Latanoprost:

สารออกฤทธิ์ latanoprost เป็น prostaglandin $F_{2\alpha}$ analogue ตัวหนึ่ง ซึ่งมีฤทธิ์จับอย่างเฉพาะเจาะจงกับตัวรับที่เป็น prostanoid FP ซึ่งลดความดันตาโดยการเพิ่มการไหลออกของ aqueous humor โดยส่วนใหญ่ผ่านทาง uveoscleral และยังผ่านทาง trabecular meshwork ด้วย

การศึกษาทางคลินิกพบว่า latanoprost ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อการสร้างสารน้ำในลูกตา

(aqueous humor) และไม่มีผลต่อ blood-aqueous barrier

Latanoprost ไม่ชักนำให้เกิดการรั่วของ fluorescein ในส่วนหลังของตาที่ใส่เลนส์เทียมระหว่างการ
ใช้ยาในระยะสั้น

ไม่พบว่า latanoprost ในขนาดยาที่ใช้ทางคลินิก มีผลทางเภสัชวิทยาอย่างมีนัยสำคัญต่อระบบ
หัวใจและหลอดเลือดหรือระบบหายใจ

Timolol Maleate:

timolol maleate เป็นยากลุ่ม adrenergic receptor blocking ชนิด beta-1 และ beta-2 (ไม่
เฉพาะเจาะจง) ที่ไม่มีฤทธิ์ intrinsic sympathomimetic กัดการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ หรือยา
ชาเฉพาะที่ (membrane-stabilizing)

การปิดกั้น beta-adrenergic receptor จะลด cardiac output ทั้งในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี และ
ผู้ป่วยโรคหัวใจ ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจบกพร่องอย่างรุนแรง การปิดกั้น beta-
adrenergic receptor อาจมีการยับยั้งฤทธิ์กระตุ้นของระบบประสาท sympathetic ซึ่งจำเป็น
ต่อการรักษาระดับการทำงานของหัวใจที่พอเพียง

การปิดกั้น beta-adrenergic receptor ในหลอดลมใหญ่และหลอดลมเล็กมีผลทำให้ความต้านทาน
ของทางเดินหายใจเพิ่มขึ้นจากการที่ไม่มีตัวต้านระบบประสาท parasympathetic ซึ่งผลดังกล่าวมี
แนวโน้มเกิดอันตรายต่อผู้ป่วยหอบหืด หรือผู้ป่วยที่มีโรคเกี่ยวกับหลอดลมบีบเกร็งอื่นๆด้วย (ดู
หัวข้อ 4.3 และ 4.4 – Timolol Maleate)

Timolol maleate ชนิดยาหยอดตา เมื่อใช้หยอดตาจะมีฤทธิ์ในการลดความดันตาที่สูงขึ้น
เช่นเดียวกับกับการลดความดันตาที่ปกติ ไม่ว่าจะเกิดจากต้อหินหรือไม่ก็ตาม ความดันตาสูงเป็น
ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดพยาธิสภาพของการสูญเสียลานสายตาจากโรคต้อหิน ความดันตา
ยิ่งสูงขึ้น การสูญเสียลานสายตา และการทำลายเส้นประสาทตายังเพิ่มมากขึ้น

กลไกการลดความดันตาที่แน่นอนของ timolol maleate ยังพิสูจน์ได้ไม่ชัดเจนในขณะนี้ การศึกษา
ด้วย tonography และ fluorophotometry ในคนชี้ให้เห็นว่ากลไกที่สำคัญอาจสัมพันธ์กับการลดการ
สร้างสารน้ำในลูกตา (aqueous formation) อย่างไรก็ตาม การศึกษาพบว่าการไหลออกของสาร
น้ำในลูกตาเพิ่มขึ้นเล็กน้อยเช่นกัน

ผลทางคลินิก:

การศึกษาเพื่อหาขนาดยา พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกันแล้ว latanoprost-timolol maleate ลดความดันตาเฉลี่ยในแต่ละวันมากกว่าการแยกใช้ยา latanoprost และ timolol maleate ตัวเดียว วันละครั้ง อย่างมีนัยสำคัญ ในสองการศึกษาที่มีการควบคุมอย่างดีและเป็นแบบปิดบัง 2 ทาง (double masked) เป็นเวลา 6 เดือน ถึงฤทธิ์การลดความดันตาของ latanoprost-timolol maleate เมื่อเทียบกับ การแยกใช้ยา latanoprost และ timolol maleate ตัวเดียวในผู้ป่วยที่มีความดันตาตั้งแต่ 25 มม.ปรอทขึ้นไป หลังจากการใช้ timolol maleate แบบ run-in ในช่วง 2-4 สัปดาห์แรก (ความดันตาลดลงจากเดิมเฉลี่ย 5 มม.ปรอท) พบว่ามีการลดความดันตาเฉลี่ยทั้งวัน (diurnal) มากขึ้น 3.1, 2.0 และ 0.6 มม.ปรอท หลังจากใช้ยา latanoprost-timolol maleate และ latanoprost และ timolol maleate (วันละ 2 ครั้ง) นาน 6 เดือนตามลำดับ ในช่วงขยายการศึกษาต่ออีก 6 เดือนซึ่งเปิดเผยตัวยาน (open label) พบว่ายา latanoprost-timolol maleate ยังคงฤทธิ์การลดความดันตาอยู่

Latanoprost-timolol maleate เริ่มต้นออกฤทธิ์ภายใน 1 ชั่วโมงและออกฤทธิ์สูงสุดภายใน 6–8 ชั่วโมง หลังจากการใช้ยาไปหลายครั้งการลดความดันตามีผลพอเพียงนานถึง 24 ชั่วโมงหลังให้ยา

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

Latanoprost-Timolol Maleate:

ไม่พบปฏิกิริยาต่อกันทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยา latanoprost และ timolol maleate แม้ว่า จะมีความเข้มข้นของกรดของ latanoprost ใน aqueous humor เพิ่มขึ้นประมาณ 2 เท่าภายใน 1–4 ชั่วโมง หลังการใช้ยา latanoprost-timolol maleate เมื่อเทียบกับการใช้ยาตัวเดียว

Latanoprost:

การดูดซึม:

Latanoprost จะถูกดูดซึมผ่านกระจกตาซึ่งสารตั้งต้นในรูป isopropyl ester จะถูก hydrolyzed ไปเป็นในรูปกรด เพื่อกลายเป็นตัวออกฤทธิ์ทางชีวภาพ การศึกษาในมนุษย์บ่งชี้ว่าความเข้มข้นใน aqueous humor จะถึงระดับสูงสุดประมาณ 2 ชั่วโมงหลังหยอดยา

การกระจายยา:

การกระจายยาในมนุษย์จะเท่ากับ 0.16 ± 0.02 ลิตร/กก. สามารถวัดกรดของ latanoprost จะได้ใน aqueous humor ในระหว่าง 4 ชั่วโมงแรก และวัดในพลาสมาได้เพียงใน 1 ชั่วโมงแรกหลังจากหยอดยา

เมตาบอลิซึม:

Latanoprost ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในรูป isopropyl ester ตัวหนึ่ง จะถูก hydrolyzed โดย esterases ในกระจกตากลายเป็นรูปกรดที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ กรดของ latanoprost ซึ่งออกฤทธิ์ที่เข้าสู่ระบบการไหลเวียนของโลหิตทั่วร่างกายจะถูกเมตาบอลิซึมส่วนใหญ่ที่ตับ เมตาบอลิซึมผ่านขบวนการ β -oxidation ของกรดไขมันกลายเป็น 1,2-dinor และ 1,2,3,4-tetranor

การกำจัดยา:

การกำจัดกรดของ latanoprost จากพลาสมาในมนุษย์หลังจากฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำและหลังจากหยอดตาเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว (ค่าครึ่งชีวิต = 17 นาที) ค่าการกำจัดออกจากร่างกายประมาณ 7 มล./นาที/กก. เมตาบอลิซึมภายหลังขบวนการ β -oxidation ในตับจะถูกกำจัดออกผ่านทางไตเป็นส่วนใหญ่ จะพบประมาณ 88% และ 98% ของขนาดยาที่ใช้ในปัสสาวะหลังจากใช้หยอดตาและฉีดเข้าหลอดเลือดดำตามลำดับ

Timolol Maleate:

ความเข้มข้นของ timolol maleate ใน aqueous humor จะได้ระดับสูงสุดประมาณ 1 ชั่วโมงหลังหยอดตา บางส่วนของยาจะถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดและความเข้มข้นในพลาสมาถึงระดับสูงสุด 1 นาโนกรัม/มล. ภายใน 10-20 นาที หลังหยอดตา 1 หยด ในตาแต่ละข้าง วันละครั้ง (300 ไมโครกรัมต่อวัน) ค่าครึ่งชีวิตของ timolol maleate ในพลาสมาประมาณ 6 ชั่วโมง timolol maleate ถูกเมตาบอลิซึมในตับอย่างทั่วถึง เมตาบอลิซึมจะถูกขับออกทางปัสสาวะพร้อมกับ บางส่วนของ timolol maleate ที่ไม่ถูกเมตาบอลิซึม

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนทำการวิจัยทางคลินิก

ข้อมูลความปลอดภัยต่อตาและร่างกายของยาแต่ละตัวมีรายงานชัดเจนเป็นอย่างดี ในกระต่ายที่ได้รับยาหยอดตาด้วยยาที่ผสม latanoprost กับ timolol maleate หรือด้วยยาแต่ละตัวพร้อมกัน ไม่พบผลอันไม่พึงประสงค์ต่อตาหรือร่างกาย การศึกษาความปลอดภัยของตัวยาแต่ละชนิด ทางเภสัชวิทยา ความเป็นพิษต่อระบบพันธุกรรม (genotoxicity) และการก่อมะเร็ง ไม่พบว่ามีอันตรายต่อมนุษย์ latanoprost ไม่มีผลต่อการสมานแผลที่กระจกตากระต่าย ขณะที่ timolol ยับยั้งขบวนการนี้ ในตาของกระต่ายและลิงซึ่งได้รับการหยอดตามากกว่าวันละครั้ง

Latanoprost:

ผลต่อร่างกายและตา:

มีการค้นคว้าทดลองในสัตว์หลายเผ่าพันธุ์ถึงความจำเป็นพิษของ latanoprost ต่อตาและร่างกาย โดยทั่วไปสัตว์ทนต่อ latanoprost ได้ดีและมีขอบเขตความปลอดภัย (safety margin) คือความต่างกันระหว่างขนาดยาที่ใช้หยอดตาในการรักษาและขนาดที่ทำให้เกิดพิษต่อร่างกายอย่างน้อย 1,000 เท่า เมื่อฉีด latanoprost ในขนาดยาสูงประมาณ 100 เท่าของขนาดที่ใช้รักษาต่อน้าหนักตัวเข้าหลอดเลือดดำในลิงที่ไม่ได้ดมยาสลบพบว่าอัตราการหายใจซึ่งอาจสะท้อนถึงภาวะหลอดลมตีบในช่วงเวลาสั้นๆ เพิ่มขึ้น ในการให้ latanoprost หยดเข้าหลอดเลือดดำลิงในขนาดยาถึง 500 ไมโครกรัม/กก. ไม่พบผลที่สำคัญต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ในการศึกษาในสัตว์ไม่พบว่า latanoprost มีคุณสมบัติที่ทำให้ไวต่อสิ่งกระตุ้น

เมื่อใช้ขนาดสูงถึง 100 ไมโครกรัม/ตา/วัน ในกระต่ายหรือลิง (ขนาดยาที่ใช้รักษามนุษย์ประมาณ 1.5 ไมโครกรัม/ตา/วัน) ไม่พบว่ามีพิษต่อตา latanoprost ไม่มีผลหรือมีผลน้อยมากต่อการไหลเวียนโลหิตในตาเมื่อใช้ในขนาดรักษาและในการศึกษาในลิง

ในการศึกษาความเป็นพิษต่อตาเมื่อให้เป็นเวลานาน การหยอด latanoprost 6 ไมโครกรัม/ตา/วัน พบว่ามีการชักนำให้มี palpebral fissure กว้าง ซึ่งผลนี้จะกลับมากปกติได้และเกิดเมื่อใช้ยามากกว่าขนาดรักษา ยังไม่พบผลนี้ในมนุษย์

การก่อมะเร็ง:

จากการศึกษาในหนู (mice) และหนู (rats) ไม่พบการก่อมะเร็ง

การก่อให้เกิดการกลายพันธุ์:

latanoprost ให้ผลลบในการทดสอบ reverse mutation ในเชื้อแบคทีเรีย การกลายพันธุ์ของยีนสีในมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองหนู (mice) และการทดสอบ micronucleus ในหนู (mice) มีการพบ chromosome aberrations ของเม็ดเลือดขาว (lymphocytes) มนุษย์จากการทดสอบในหลอดทดลอง พบผลที่คล้ายคลึงกันนี้กับ prostaglandin $F_{2\alpha}$ ซึ่งเป็น prostaglandin ที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติ และบ่งชี้ว่าเป็นผลของกลุ่มยา prostaglandin (class effect)

การศึกษาเรื่องการกลายพันธุ์เพิ่มเติมของ unscheduled DNA synthesis ในหลอดทดลอง/ในร่างกายหนู (rats) ปรากฏว่าให้ผลลบ และบ่งชี้ว่า latanoprost ไม่สามารถที่จะทำให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutagenic potency)

ความบกพร่องในการเจริญพันธุ์:

ในการศึกษาในสัตว์ ไม่พบว่า latanoprost มีผลต่อการเจริญพันธุ์ทั้งในสัตว์ตัวผู้และตัวเมีย การศึกษาความเป็นพิษต่อตัวอ่อนในท้องของหนูโดยใช้ latanoprost ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (5, 50 และ 250 ไมโครกรัม/กก./วัน) ไม่พบความเป็นพิษต่อตัวอ่อนในท้อง อย่างไรก็ตาม latanoprost ในขนาดตั้งแต่ 5 ไมโครกรัม/กก./วัน ขึ้นไป มีผลทำให้เกิดการตายของตัวอ่อนในท้องของกระต่ายได้ พบว่า latanoprost มีความเป็นพิษต่อตัวอ่อนในท้องกระต่าย โดยมีอุบัติการณ์ของ late resorption และการแท้งเพิ่มขึ้น และลดน้ำหนักของตัวอ่อนในท้องเมื่อใช้ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดประมาณ 100 เท่าของขนาดยาที่ใช้ในมนุษย์

การเกิดการ畸รูป:

ไม่พบการเกิดการ畸รูป

Timolol Maleate:

การก่อมะเร็ง:

การศึกษาในหนู (rats) ซึ่งกิน timolol maleate เป็นเวลา 2 ปี พบว่ามีอุบัติการณ์เกิด adrenal pheochromocytomas ในหนูตัวผู้ที่ได้ยา 300 มก./กก./วัน (ประมาณ 42,000 เท่าที่ร่างกายได้รับจากการใช้ยาขนาดสูงสุดที่แนะนำให้หยุดตาในมนุษย์) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบผลดังกล่าวในหนูที่กินขนาดยาที่ประมาณ 14,000 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้หยุดตาในมนุษย์

ในการทดลองในหนู (mice) โดยให้กินยาตลอดชีวิต มีอุบัติการณ์การเกิดเนื้องอกในปอดชนิดร้ายแรงและไม่ร้ายแรง ตั้งเนื้อชนิดไม่ร้ายแรงในมดลูกและมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในหนูตัวเมียที่ได้ยา 500 มก./กก./วัน (ประมาณ 71,000 เท่าของปริมาณยาในร่างกายที่ได้รับจากการใช้ยาขนาดสูงสุดที่แนะนำให้ใช้หยุดตาในมนุษย์) แต่ไม่พบเมื่อใช้ขนาดยา 5 หรือ 50 มก./กก./วัน (ประมาณ 700 หรือ 7,000 เท่าของปริมาณยาในร่างกายที่ได้รับจากการใช้ยาขนาดสูงสุดที่แนะนำให้ใช้หยุดตาในมนุษย์ ตามลำดับ) ในการศึกษาต่อมาในหนูตัวเมีย จากการตรวจผ่าดูมดลูกและปอดหลังการตายแล้ว พบมีอุบัติการณ์ของเนื้องอกในปอดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อได้ยา 500 มก./กก./วัน

การเกิดมะเร็งเต้านมที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับระดับ prolactin ในซีรัมที่เพิ่มขึ้น ซึ่งเกิดกับหนูตัวเมีย (mice) ที่กินยา timolol maleate ที่ขนาดยา 500 มก./กก./วัน แต่ไม่พบเมื่อได้ยา 5 หรือ 50 มก./กก./วัน อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านมในสัตว์กัดแทะ (rodents) ที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการใช้ยาหลายชนิดในการรักษาซึ่งทำให้มีระดับ prolactin ในซีรัมสูงขึ้น แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ

prolactin ในซีรัมกับเนื้องอกของเต้านมในมนุษย์

การก่อให้เกิดการกลายพันธุ์:

timolol maleate ไม่มีความสามารถในการก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ ในการทดสอบ micronucleus และ cytogenetic assay (ขนาดยาสูงถึง 800 มก./กก.) เมื่อทดลองในร่างกาย (หนู – mice) และใน neoplastic cell transformation assay (ขนาดยาสูงถึง 100 ไมโครกรัม/มล.) ในหลอดทดลองใน Ames tests เมื่อใช้ความเข้มข้นสูงสุดของ timolol maleate 5,000 หรือ 10,000 ไมโครกรัม/จาน มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มของ revertants อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการสังเกตด้วย tester strain TA 100 (ใน 7 replicate assays) แต่ไม่พบใน 3 strains ที่เหลือ ในการ assays ด้วย tester strain TA 100 ไม่พบความสัมพันธ์ของการตอบสนองต่อยาที่สอดคล้องกัน และอัตราส่วนของการทดสอบกับ control revertants ไม่ถึง 2 ซึ่งอัตราส่วน 2 มักจะใช้พิจารณาว่า Ames test ให้ผลบวก

ความบกพร่องในการเจริญพันธุ์:

การศึกษาการสืบพันธุ์และการเจริญพันธุ์ในหนู (rats) พบว่าไม่มีผลอันไม่พึงประสงค์ของยาต่อการเจริญพันธุ์ในหนูตัวผู้และตัวเมีย เมื่อใช้ขนาดยาถึง 21,000 เท่าของร่างกายที่ได้รับจากการใช้ยาขนาดสูงสุดที่แนะนำให้ใช้หยอดตาในมนุษย์

การเกิดทารกวิรูป:

การศึกษาการเกิดรูปร่างผิดปกติของตัวอ่อนจากยา timolol maleate ในหนู (mice) หนู (rats) และกระต่าย โดยกินยาในขนาดสูงถึง 50 มก./กก./วัน (7,000 เท่าของร่างกายที่ได้รับจากการใช้ยาขนาดสูงสุดที่แนะนำให้ใช้หยอดตาในมนุษย์) พบว่าไม่มีการเกิดรูปร่างผิดปกติการของตัวอ่อน แม้ว่าในขนาดยานี้จะทำให้เกิดชะลอการสร้างกระดูกในตัวอ่อนในท้องของหนู (mice) แต่ไม่พบผลอันไม่พึงประสงค์ของยาต่อการพัฒนาการของตัวอ่อนหลังคลอด พบว่าขนาดยา 1,000 มก./กก./วัน (142,000 เท่าของร่างกายที่ได้รับจากการใช้ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้หยอดตามนุษย์) มีความเป็นพิษต่อตัวแม่หนู (mice) และมีผลต่อการเพิ่มจำนวนของ fetal resorptions ซึ่งยังพบ การเพิ่ม fetal resorptions นี้ในกระต่ายที่ได้ยาขนาด 14,000 เท่าที่ร่างกายได้รับจากการใช้ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้หยอดตาในมนุษย์ ซึ่งในกรณีนี้ไม่พบความเป็นพิษต่อแม่

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายชื่อสารประกอบในตำรับยา (Excipients)

sodium chloride, benzalkonium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, สารละลายกรด hydrochloric (สำหรับปรับ pH เป็น 6.0),

สารละลาย sodium hydroxide (สำหรับปรับ เป็น pH 6.0), และน้ำสำหรับยาฉีด

6.2 อายุยา

โปรดดูรายละเอียดบนกล่อง

อายุยาหลังจากเปิดใช้แล้ว: 4 สัปดาห์

6.3 การเก็บยา

เก็บขวดยาที่ยังไม่ได้เปิดในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2 ถึง 8 องศาเซลเซียส (36 ถึง 46 องศาฟาเรนไฮต์)

หลังจากเปิดใช้ครั้งแรก ควรเก็บขวดยาที่อุณหภูมิไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส (77 องศาฟาเรนไฮต์) หรือต่ำกว่า และใช้ภายใน 4 สัปดาห์

เก็บให้พ้นแสง

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท เวียร์ทริศ (ประเทศไทย) จำกัด