

## ซาลาคอม XALACOM™

### 1. ชื่อยา

ซาลาคอม (XALACOM™)

### 2. สูตรยา

ใน 1 มล. ประกอบด้วย latanoprost (ลาตานอพรอส) 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 ผลการศึกษาข้อนี้สอดคล้องกับประสบการณ์ทางคลินิกหลังยาวางตลาดตั้งแต่ปี 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) และควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกรณีที่กระจกตาอักเสบด้วยโรคเริมอยู่ และในผู้ป่วยที่มีประวัติมีการกลับมาเป็นอีกของกระจกตาอักเสบจากเริม โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เกี่ยวข้องกับ prostaglandin analogues

## **Timolol Maleate**

### ปฏิกิริยาต่อหัวใจร่วมหลอดเลือดและระบบทางเดินหายใจ

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

- อาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่พอชนิด Prinzmetal กำราบ
- ความผิดปกติของการไหลเวียนโลหิตส่วนปลายและส่วนกลางกำราบ
- 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

ตำรับยาที่เป็น 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 เท่าของที่ร่างกายได้รับจากการใช้ยา ขนาดสูงสุดที่แนะนำให้ใช้หยอดตาในมนุษย์ (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

การใช้ยาหยอดตาอาจเป็นสาเหตุให้สายตาบวมชั่วคราว 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 $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $<1/10$	พบบ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $<1/100$
การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต		การติดเชื้อของทางเดินหายใจส่วนบน	การติดเชื้อ ไซนัสอักเสบ
ความผิดปกติทางการเผาผลาญอาหารและโภชนาการ			เบาหวาน ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูง
ความผิดปกติทางจิต			ซึมเศร้า
ความผิดปกติทางตา	ต้อกระจก	ลานสายตาทาบพร่อง	
ความผิดปกติทางกล้ามเนื้อและกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน			ข้ออักเสบ

**Latanoprost:**

ในการวิจัยทางคลินิกและการใช้ยาหลังวางจำหน่าย พบปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา latanoprost ที่เป็นยาเดี่ยว

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ตามระบบอวัยวะของร่างกาย และหมวดความถี่ CIOMS สำหรับ latanoprost monotherapy แสดงอยู่ในลำดับจากความร้ายแรงทางการแพทย์หรือความสำคัญทางคลินิกมากไปน้อยภายในหมวดความถี่แต่ละหมวดและ ระบบอวัยวะของร่างกาย

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $<1/10$	พบบ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $<1/100$	พบบ่อย $\geq 1/10,000$ ถึง $<1/1,000$	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณจากข้อมูลที่มีอยู่ได้)
การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต				กระจกต้ออักเสบจากเริ่ม*
ความผิดปกติทางระบบประสาท		เวียนศีรษะ*		
ความผิดปกติทางตา	ระคายเคืองตา (แสบเหมือนผงเข้าตา คัน)	การบวมของ macular (macular	กระจกต้อบวม* ม่านต้ออักเสบ*	กระจกต้อลอก* กระจกต้ออักเสบเป็นจุด*

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10	พบบ่อย ≥1/1,000 ถึง <1/100	พบบ่อย ≥1/10,000 ถึง <1/1,000	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณจากข้อมูลที่มีอยู่ได้)
	เจ็บเหมือนเข็มแทงและมีความรู้สึกเหมือนมีสิ่งแปลกปลอมที่ตา) ขนตาและ vellus hair ของเปลือกตาเปลี่ยนแปลง (เพิ่มความยาว ความหนา การสร้างเมดสี และจำนวนของขนตา)*	oedema) รวมถึงการบวมของ macular แบบคล้ายถุงน้ำ (cystoid macular edema)* uveitis* ภาวะสู้แสงไม่ได้ (photophobia)* เปลือกตาบวม		pseudopemphigoid ของเยื่อตาส่วนลูกตา* ขนตาเกเข้า* ตามัว* มีปฏิกิริยาเฉพาะที่ของผิวหนังเปลือกตา* มีถุงน้ำที่มานตา* รอบเบ้าตาและหนังตาเปลี่ยนทำให้เบ้าตาลึก* 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 การปิดกั้นการนำกระแส ไฟฟ้าในหัวใจ 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 เยื่อจมูกมีเลือดคั่ง
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
ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณตำแหน่งที่หย่า	เจ็บหน้าอก บวม อ่อนเพลีย อ่อนล้า

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานจากการใช้ยาหยอดตาที่มีฟอสเฟตบัฟเฟอร์

มีรายงานภาวะแคลเซียมสะสมที่กระจกตาแต่พบน้อยมาก ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาหยอดตาที่มีส่วนผสมของฟอสเฟตในผู้ป่วยที่กระจกตาเสียหายอย่างมีนัยสำคัญอยู่ก่อนแล้ว

**4.9 การได้รับยาเกินขนาด**

ถ้าได้รับยา latanoprost-timolol เกินขนาด ควรให้การรักษาตามอาการ

ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการได้รับยาเกินขนาดของแต่ละส่วนประกอบของยา มีดังต่อไปนี้:

**Latanoprost:**

ไม่มีผลอันไม่พึงประสงค์ทางตาอื่นนอกจากระคายเคืองตาและ เส้นเลือดที่เยื่อตาขาวขยายตัวมาก (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 มึนงง 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 มึนงง 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 และมีผลในการเสริมฤทธิ์ลดความดันตาได้เพิ่มมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยาที่ใช้ยาเพียงตัวเดียว

#### **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 ในคนซึ่งให้เห็นว่ากลไกที่สำคัญอาจสัมพันธ์กับการลดการ  
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 เดือนซึ่งเปิดเผยตัวยา (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 จะถูกดูดซึมผ่านกระจกตาซึ่งสารตั้งต้นในรูปแบบ isopropyl ester จะถูก hydrolyzed ไปเป็นในรูปกรด เพื่อกลายเป็นตัวออกฤทธิ์ทางชีวภาพ การศึกษาในมนุษย์บ่งชี้ว่าความเข้มข้นใน aqueous humor จะถึงระดับสูงสุดประมาณ 2 ชั่วโมงหลังหยอดยา

#### **การกระจายยา:**

การกระจายยาในมนุษย์จะเท่ากับ  $0.16 \pm 0.02$  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  $\beta$ -oxidation ของกรดไขมันกลายเป็น 1,2-dinor และ 1,2,3,4-tetranor

### **การกำจัดยา:**

การกำจัดกรดของ latanoprost จากพลาสมาในมนุษย์หลังจากฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำและหลังจากหยอดตาเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว (ค่าครึ่งชีวิต = 17 นาที) ค่าการกำจัดออกจากร่างกายประมาณ 7 มล./นาที/กก. เมตาบอลิซึมภายหลังขบวนการ  $\beta$ -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 เมตาบอลิซึมจะถูกขับออกทางปัสสาวะพร้อมกับบางส่วนของ timolol maleate ที่ไม่ถูกเมตาบอลิซึม

## **5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนทำการวิจัยทางคลินิก**

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

### **Latanoprost:**

#### **ผลต่อร่างกายและตา:**



มีการค้นคว้าทดลองในสัตว์หลายเผ่าพันธุ์ถึงความความเป็นพิษของ 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 ซึ่งผลนี้จะกลับมามากได้และเกิดเมื่อใช้ยามากกว่าขนาดรักษา 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

#### **การเกิดการกลายรูป:**

ไม่พบการเกิดการกลายรูป

#### **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

หลังจากเปิดใช้ครั้งแรก ควรเก็บขวดยาที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียสหรือต่ำกว่า และใช้ภายใน 4 สัปดาห์

เก็บให้พ้นแสง

## 7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท เวียร์ทริศ (ประเทศไทย) จำกัด