

ซาลาแทน XALATAN™

1. ชื่อยา

ซาลาแทน (XALATAN™)

2. สูตรยา

ใน 1 มล. ประกอบด้วย latanoprost (ลาตาโนพรอส) 50 ไมโครกรัม

ใน 1 หยด ประกอบด้วย latanoprost ประมาณ 1.5 ไมโครกรัม

3. ลักษณะยา

ยาหยอดตา

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

ลดความดันตา (elevated intraocular pressure (IOP)) ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคต้อหินชนิดมุมเปิด (open – angle glaucoma) ต้อหินเรื้อรังชนิดมุมปิด (chronic angle closure glaucoma) และผู้ที่มีความดันตาสสูง (ocular hypertension)

ลดความดันตาในผู้ป่วยเด็กที่มีความดันตาเพิ่มขึ้นและเป็นโรคต้อหิน

4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา

การใช้ในผู้ใหญ่ (รวมถึงผู้สูงอายุ)

หยดยา 1 หยดในตาข้างที่เป็น วันละครั้ง จะให้ผลดีที่สุดถ้าใช้ยา latanoprost ในตอนเย็น

ไม่ควรใช้ยา latanoprost เกินวันละครั้ง เนื่องจากมีพบว่าการใช้ยาบ่อยจะลดผลในการลดความดันตา

ถ้าลืมใช้ยาไป 1 ครั้ง ควรใช้ยาครั้งถัดไปต่อไปตามปกติ

อาจใช้ยา latanoprost ร่วมกับยาหยอดตากลุ่มอื่นเพื่อลดความดันตาได้ ถ้ามีการใช้ยาหยอดตามากกว่า 1 ชนิด ควรใช้ยาห่างกันอย่างน้อย 5 นาที

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

การใช้ในเด็ก

อาจใช้ latanoprost ในผู้ป่วยเด็กในขนาดยาเดียวกับผู้ใหญ่ ยังไม่มีข้อมูลสำหรับเด็กคลอดก่อนกำหนด (อายุน้อยกว่า 36 สัปดาห์หลังคลอด) ข้อมูลในกลุ่มเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี (จำนวน 4 คน) มีอยู่จำกัด (โปรดดูหัวข้อ 5.1)

4.3 ข้อห้ามใช้

ภาวะภูมิไวเกินต่อ latanoprost หรือส่วนประกอบอื่น ๆ ของตำรับยา

4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

การเปลี่ยนแปลงของเม็ดสีของม่านตา

latanoprost อาจทำให้เม็ดสีน้ำตาลของม่านตาค่อย ๆ เพิ่มขึ้น สีของตาที่เปลี่ยนไปเนื่องจาก melanin ใน stromal melanocytes ของม่านตาเพิ่มขึ้นมากกว่าที่จะเกิดจากการเพิ่มจำนวน melanocytes ตามปกติเม็ดสีน้ำตาลรอบรูม่านตาจะขยายวงจากจุดศูนย์กลางกว้างออกไปสูริม่านตา และม่านตาทั้งหมดหรือบางส่วนจะกลายเป็นสีน้ำตาลมากขึ้น การเปลี่ยนสีของม่านตาจะเกิดขึ้นเล็กน้อยในผู้ป่วยส่วนใหญ่และอาจตรวจไม่พบทางคลินิก มีรายงานการเพิ่มเม็ดสีของม่านตาในตาหนึ่งหรือสองข้างส่วนใหญ่ในผู้ป่วยที่มีสีของม่านตาเป็นสีผสมซึ่งมีสีน้ำตาลตั้งแต่ก่อนหยอดยา ไม่พบผลกระทบต่อไฝหรือกระที่ม่านตาจากการรักษา ในการทดลองทางคลินิกไม่พบการสะสมของเม็ดสีใน trabecular meshwork หรือที่อื่นในห้องลูกตาส่วนหน้า (anterior chamber)

ในการศึกษาทางคลินิกซึ่งออกแบบเพื่อประเมินเม็ดสีของม่านตาตลอดเวลา 5 ปี ไม่พบหลักฐานที่บ่งถึงผลอันไม่พึงประสงค์ที่เป็นผลเนื่องมาจากการสร้างเม็ดสีเพิ่มขึ้นแม้จะใช้ยา latanoprost ต่อไป ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับประสบการณ์ทางคลินิกหลังยารวางตลาดตั้งแต่ปี ค.ศ. 1996 นอกจากนี้การลดความดันตาในผู้ป่วยยังคงเท่ากันโดยไม่เกี่ยวกับการเพิ่มเม็ดสีของม่านตา ดังนั้น ผู้ป่วยที่มี

การเพิ่มเม็ดสีของม่านตา ยังสามารถให้การรักษาด้วย latanoprost ต่อไปได้ ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการตรวจอย่างสม่ำเสมอ และอาจต้องหยุดการรักษา ซึ่งขึ้นกับสถานการณ์ทางคลินิก

การเพิ่มของเม็ดสีของม่านตามักเริ่มเกิดภายในปีแรกของการรักษา และพบน้อยในปีที่ 2 หรือ 3 และไม่พบเลยหลังการรักษาในปีที่ 4 ไปแล้ว อัตราการเพิ่มเม็ดสีในม่านตาจะลดลงในเมื่อเวลาผ่านไปและคงที่ใน 5 ปี ยังไม่มีการประเมินผลของการเพิ่มเม็ดสีภายหลัง 5 ปีไปแล้ว ระหว่างการศึกษาทางคลินิก ไม่พบว่ามีเม็ดสีน้ำตาลของม่านตาอีกหลังจากการหยุดการรักษา แต่ผลของการที่มีสีเปลี่ยนไปอาจคงอยู่ถาวร

ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตาข้างเดียว มีโอกาสที่จะเกิดภาวะสีของตา 2 ข้างแตกต่างกันได้

การเปลี่ยนแปลงของเปลือกตาและขนตา

มีรายงานการที่เปลือกตามีสีคล้ำขึ้นซึ่งอาจกลับคืนเหมือนเดิมได้ ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ latanoprost

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

การบวมของ macular

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

ต้อหิน

มีรายงานของประสพการณ์การใช้ยา latanoprost อย่างจำกัดในผู้ป่วยที่เป็นต้อหินที่มีการอักเสบร่วมกับมีหลอดเลือดงอกใหม่ (neovascular) ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ยา latanoprost ด้วยความระมัดระวังในภาวะเหล่านี้จนกว่าจะมีประสพการณ์มากขึ้น

กระจกตาอักเสบจากเริ่ม

ควรใช้ยา latanoprost ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นกระจกตาอักเสบจากเริ่ม

(herpetic keratitis) และควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกรณีที่กระจกตาอักเสบด้วยโรคเริมอยู่ และในผู้ป่วยที่มีประวัติมีการกลับมาเป็นอีกของกระจกตาอักเสบจากเริม โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เกี่ยวข้องกับ prostaglandin analogues

เด็ก

ข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยในกลุ่มเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี (จำนวน 4 คน) มีอยู่จำกัด (โปรดดูหัวข้อ 5.1) ยังไม่มีข้อมูลสำหรับเด็กคลอดก่อนกำหนด (อายุน้อยกว่า 36 สัปดาห์หลังคลอด)

ในเด็กอายุตั้งแต่ 0 ถึงน้อยกว่า 3 ปีที่เป็นโรค PCG (Primary Congenital Glaucoma) นั้น การผ่าตัด (เช่น trabeculotomy/goniotomy) ยังคงเป็นวิธีการรักษาอันดับแรกสำหรับโรคนี้

ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยระยะยาวในเด็ก

เลนส์สัมผัส

ผลิตภัณฑ์นี้ประกอบด้วย benzalkonium chloride ซึ่งอาจถูกดูดซึมด้วยเลนส์สัมผัส (ดูหัวข้อ 4.2)

4.5 ปฏิกริยาระหว่างยาและปฏิกริยาในรูปแบบอื่น

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

เด็ก

การศึกษาปฏิกริยาระหว่างยาที่มีอยู่เป็นการศึกษาในผู้ใหญ่เท่านั้น

4.6 การใช้ยาในวัยเจริญพันธุ์ ระหว่างมีครรภ์และให้นมบุตร

วัยเจริญพันธุ์

ไม่พบว่า Latanoprost มีผลใดๆต่อสัตว์ทดลองวัยเจริญพันธุ์ทั้งตัวผู้และตัวเมีย (ดูหัวข้อ 5.3)

สตรีมีครรภ์

ยังไม่มีการศึกษาที่เพียงพอและควบคุมได้ดีในสตรีมีครรภ์ ควรใช้ยา latanoprost ในระหว่างมีครรภ์ก็ต่อเมื่อประโยชน์ที่มีโอกาสได้รับคุ้มค่าความเสี่ยงที่จะเกิดกับทารกในครรภ์ (ดูหัวข้อ 5.3)

สตรีให้นมบุตร

latanoprost และเมตาบอไลต์ของยานี้อาจจะผ่านเข้าสู่นมมารดา ดังนั้นจึงควรใช้ latanoprost ในสตรีให้นมบุตรด้วยความระมัดระวัง

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขีเยานพาหะและควบคุมเครื่องจักรกล

การใช้ยาหยอดตาอาจเป็นสาเหตุให้สายตามัวลงชั่วคราว ผู้ป่วยไม่ควรขับขีเยานพาหะหรือใช้เครื่องจักรกลจนกว่าอาการนี้จะหายไป

4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์

ตารางที่ 1: ผลอันไม่พึงประสงค์จากยาซึ่งจำแนกตามระบบอวัยวะของร่างกายและหมวดความถี่ CIOMS (กล่าวคือ พบบ่อยมาก พบบ่อย พบไม่บ่อย พบน้อย และพบน้อยมาก) และเรียงตามความร้ายแรงทางการแพทย์จากมากไปหาน้อยภายในแต่ละหมวดความถี่และระบบอวัยวะของร่างกาย

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10	พบไม่บ่อย ≥1/1,000 ถึง <1/100	พบน้อย ≥1/10,000 ถึง <1/1,000	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณได้จากข้อมูลที่มีอยู่)
การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต				กระจกตาอักเสบจากเริ่ม*
ความผิดปกติทางระบบประสาท		มีนงง* ปวดศีรษะ*		
ความผิดปกติทางตา	ระคายเคืองตา (แสบ เหมือนผงเข้าตา คัน เจ็บ เหมือนเข็มแทง และมีความรู้สึกเหมือนมีสิ่งแปลกปลอมที่ตา)	การบวมหน้าของ macular รวมไปถึง cystoid macular oedema* กลัวแสง* เปลือกตาบวม กระจกตา	กระจกตาบวม (corneal oedema)* ม่านตาอักเสบ (iritis)*	punctate keratitis* corneal erosion* ขนตาขึ้นผิดปกติทาง (trichiasis)* ตามัว* รอบเบ้าตาและหนังตาเปลี่ยนทำให้เบ้าตาลึก* ผิวหนังเปลือกตามีสีคล้ำขึ้น* มีปฏิกิริยาการแพ้เฉพาะที่ผิวหนังเปลือก

ระบบ อวัยวะ ของ ร่างกาย	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบไม่บ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบน้อย $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณได้ จากข้อมูลที่มีอยู่)
	ปวดตา ขนตาและ vellus hair เปลี่ยนแปลง (ยาว ขึ้น หน้าขึ้น สีเข้ม ขึ้น และจำนวน มากขึ้น)* ocular hyperaemia ม่าน ตามีเม็ดสีเพิ่มมาก ขึ้น เปลือกตา อักเสบ (blepharitis) เยื่อ ตาขาวอักเสบ*	อักเสบ (keratitis)* uveitis*		ตา* ถุงน้ำที่ม่านตา* pseudopemphigoid ที่เยื่อตา ส่วนลูกตา*
ความ ผิดปกติ ทางหัวใจ		เจ็บหน้าอก (angina) ใจสั้น*		อาการเจ็บหน้าอกชนิดไม่ คงที่ (angina unstable)*
ความ ผิดปกติ ทางการ หายใจ ทรวงอก และผนังกั้น กลาง		หอบหืด* หายใจ ลำบาก*		หอบหืดกำเริบ* หอบหืด เฉียบพลัน*
ความ ผิดปกติ ทาง กระเพาะ อาหารและ ลำไส้		คลื่นไส้*	อาเจียน*	

ระบบ อวัยวะ ของ ร่างกาย	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบน้อย $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณได้ จากข้อมูลที่มีอยู่)
ความ ผิดปกติ ทางผิวหนัง และเนื้อเยื่อ ใต้ผิวหนัง		ผื่น	คัน	
ความ ผิดปกติ ทาง กล้ามเนื้อ และกระดูก และเนื้อเยื่อ เกี่ยวพัน		ปวดกล้ามเนื้อ* ปวดข้อต่อ*		
ความ ผิดปกติ ทั่วไปและ บริเวณ ตำแหน่งที่ ให้ยา		เจ็บหน้าอก*		

* ผลอันไม่พึงประสงค์จากยาที่พบภายหลังการวางจำหน่ายในท้องตลาด

**เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานจากการใช้ยาหยอดตาที่มีส่วนประกอบของ
phosphate buffers**

มีรายงานภาวะแคลเซียมสะสมที่กระจกตาแต่พบน้อยมาก ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาหยอดตาที่มีส่วนผสมของฟอสเฟตในผู้ป่วยที่กระจกตาเสียหายอย่างมีนัยสำคัญอยู่ก่อนแล้ว

เด็ก

จากการศึกษาทางคลินิกระยะสั้น (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 12 สัปดาห์) จำนวน 2 การศึกษาซึ่งศึกษาผู้ป่วยเด็กจำนวน 93 (25 และ 68) ราย พบว่ามี profile ของความปลอดภัยเหมือนกับผู้ใหญ่ และไม่

พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใหม่ๆ profile ของความปลอดภัยระยะสั้นในต่างกลุ่มย่อยของผู้ป่วย เด็กพบว่าเหมือนกัน (โปรดดูหัวข้อ 5.1) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยๆ ในกลุ่มเด็กเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ ได้แก่ คอหอยส่วนจมูกอักเสบ (nasopharyngitis) และอาการตัวร้อน

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ถ้าได้รับยา latanoprost เกินขนาด ควรให้การรักษาตามอาการ

ไม่มีผลอันไม่พึงประสงค์ทางตาอื่นนอกจากระคายเคืองตาและ เส้นเลือดที่เยื่อตาขาวขยายตัวมาก (conjunctival hyperemia) เมื่อใช้ latanoprost เกินขนาด

ถ้ารับประทานยา latanoprost เข้าไปโดยบังเอิญ ข้อมูลต่อไปนี้อาจเป็นประโยชน์: ขวดยาขนาด 2.5 มล. ประกอบด้วยตัวยา latanoprost 125 ไมโครกรัม จะถูกเมตาบอลิซึมมากกว่า 90% ระหว่างที่ผ่านไปตั้งครั้งแรก 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)

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

สารออกฤทธิ์ latanoprost เป็น prostaglandin $F_{2\alpha}$ analogue ตัวหนึ่ง ซึ่งมีฤทธิ์จับอย่างเฉพาะเจาะจงกับตัวรับที่เป็น prostanoid FP ซึ่งลดความดันตาโดยการเพิ่มการไหลออกของ aqueous humor โดยส่วนใหญ่ผ่านทาง uveoscleral และยังผ่านทาง trabecular meshwork ด้วยการลดความดันตาในมนุษย์เริ่มต้นประมาณ 3-4 ชั่วโมงหลังหยอดยา และผลจะสูงสุดหลังจาก 8-12 ชั่วโมง ฤทธิ์การลดความดันตาจะคงอยู่อย่างน้อย 24 ชั่วโมง

การศึกษาทางคลินิกพบว่า latanoprost ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อการสร้างสารน้ำในลูกตา (aqueous humor) และไม่มีผลต่อ blood-aqueous barrier

latanoprost ไม่ชักนำให้เกิดการรั่วของ fluorescein ในส่วนหลังของตาที่ใส่เลนส์เทียมระหว่างการใช้ยาในระยะสั้น

ไม่พบว่า latanoprost ในขนาดยาที่ใช้ทางคลินิก มีผลทางเภสัชวิทยาอย่างมีนัยสำคัญต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดหรือระบบหายใจ

เด็ก

พบว่า latanoprost มีประสิทธิภาพการรักษาในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีซึ่งเป็นข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกแบบปิดฉลากนาน 12 สัปดาห์ของ latanoprost เปรียบเทียบกับ timolol ในผู้ป่วยจำนวน 107 รายที่วินิจฉัยว่ามีความดันตาสูงและเป็นโรคต้อหินในวัยเด็ก (paediatric glaucoma) โดยทารกแรกเกิดต้องมียาอย่างน้อย 36 สัปดาห์หลังจากคลอด ผู้ป่วยได้รับ latanoprost 0.005% วันละครั้ง หรือได้รับ timolol 0.5% (หรือ 0.25% เป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 3 ปี) ทุกวัน วันละ 2 ครั้ง ตัววัดประสิทธิผลปฐมภูมิ คือ ค่าเฉลี่ยการลดความดันตา (IOP) จากค่าพื้นฐาน ณ สัปดาห์ที่ 12 ของการศึกษา ค่าเฉลี่ยการลดความดันตาในกลุ่มที่ได้รับ latanoprost และกลุ่มที่ได้รับ timolol เหมือนกัน ในทุกกลุ่มอายุที่ศึกษาทั้งหมด (อายุ 0 ถึงน้อยกว่า 3 ปี, 3 ปีถึงน้อยกว่า 12 ปี และ 12 ถึง 18 ปี) พบว่าค่าเฉลี่ยการลดความดันตา ณ สัปดาห์ที่ 12 ในกลุ่มที่ได้รับ latanoprost เหมือนกับกลุ่มที่ได้รับ timolol ถึงกระนั้นก็ตาม ข้อมูลประสิทธิผลในการรักษาของกลุ่มอายุ 0 ถึงน้อยกว่า 3 ปี เป็นข้อมูลจากผู้ป่วยที่ได้รับ latanoprost เพียงจำนวน 13 รายและไม่พบว่ามีประสิทธิผลที่เกี่ยวข้องในผู้ป่วย 4 รายของกลุ่มอายุ 0 ถึงน้อยกว่า 1 ปีจากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยเด็ก ยังไม่มีข้อมูลสำหรับเด็กคลอดก่อนกำหนด (อายุน้อยกว่า 36 สัปดาห์หลังคลอด)

การลดความดันตาในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งเป็นกลุ่มย่อยที่มีโรคต้อหินชนิดปฐมภูมิตั้งแต่แรกเกิด/ทารก (primary congenital/infantile glaucoma, PCG) เหมือนกับระหว่างกลุ่มที่ได้รับ latanoprost และกลุ่มที่ได้รับ timolol พบว่าในกลุ่มย่อย non- PCG (เช่น juvenile open angle glaucoma, aphakic glaucoma) มีผลที่เหมือนกับกลุ่มย่อย PCG ผลต่อความดันตาปรากฏหลังจากสัปดาห์แรกของการรักษาและคงตลอดช่วงเวลา 12 สัปดาห์ของการศึกษาเช่นเดียวกับในผู้ใหญ่ (ดูตารางที่ 2)

ตารางที่ 2: การลดความดันตา (มิลลิเมตรปรอท) ณ สัปดาห์ที่ 12 โดยกลุ่มที่ได้รับการรักษาเด็กคลอดก่อนกำหนด (อายุน้อยกว่า 36 สัปดาห์หลังคลอด)

	Latanoprost N=53	Timolol N=54
ค่าเฉลี่ยพื้นฐาน (SE)	27.3 (0.75)	27.8 (0.84)
การเปลี่ยนแปลง ณ สัปดาห์ที่ 12 จากค่าเฉลี่ยพื้นฐาน (SE)	-7.18 (0.81)	-5.72 (0.81)

	ค่า p เทียบกับ timolol 0.2056			
	PCG N=28	Non-PCG N=25	PCG N=26	Non-PCG N=28
ค่าเฉลี่ยพื้นฐาน (SE)	26.5 (0.72)	28.2 (1.37)	26.3 (0.95)	29.1 (1.33)
การเปลี่ยนแปลง ณ สัปดาห์ที่ 12 จากค่าเฉลี่ยพื้นฐาน' (SE)	-5.90 (0.98)	-8.66 (1.25)	-5.34 (1.02)	-6.02 (1.18)
ค่า p เทียบกับ timolol	0.6957	0.1317		

SE: standard error.

'Adjusted estimate based on analysis of covariance (ANCOVA) model.

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

latanoprost จะถูกดูดซึมผ่านกระจกตาซึ่งสารตั้งต้นในรูปแบบ isopropyl ester จะถูก hydrolyzed ไปเป็นในรูปแบบกรด 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 ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในรูปแบบ 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% ของขนาดยาที่ใช้ในปีสภาวะหลังจากใช้หยอดตาและฉีด

เข้าหลอดเลือดดำตามลำดับ

เด็ก

มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์แบบเปิดฉลากหนึ่งการศึกษาเพื่อดูความเข้มข้นของ latanoprost acid ในพลาสมา โดยเป็นการศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่จำนวน 22 รายและผู้ป่วยเด็ก (อายุตั้งแต่เกิดถึงน้อยกว่า 18 ปี) จำนวน 25 รายที่มีความดันตาสูงและเป็นโรคต้อหิน ทั้งหมดทุกกลุ่มอายุได้รับการรักษาด้วยการหยอดยา latanoprost 0.005% ในตาแต่ละข้างวันละ 1 หยดเป็นเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ใหญ่ พบว่าปริมาณ latanoprost acid ในร่างกายของกลุ่มเด็กอายุ 3 ถึงน้อยกว่า 12 ปีสูงกว่า 2 เท่า และในกลุ่มเด็กอายุน้อยกว่า 3 ปีสูงกว่า 6 เท่าโดยประมาณ แต่ขอบเขตความปลอดภัยแบบกว้าง (wide safety margin) สำหรับผลอันไม่พึงประสงค์ในร่างกายเป็นไปตามเดิม (โปรดดูหัวข้อ 4.9) มัธยฐานที่ถึงระดับความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา คือ 5 นาที่ หลังจากให้ยาทั่วทุกกลุ่มอายุ เวลาในการกำจัดยาครึ่งหนึ่งในพลาสมาใช้เวลาสั้น (น้อยกว่า 20 นาที) เหมือนกันทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ และมีผลทำให้ไม่มีการสะสมของ latanoprost acid ในร่างกายภายใต้สภาวะ steady-state condition

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนทำการวิจัยทางคลินิก

ผลต่อร่างกายและตา

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

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

ในการศึกษาความเป็นพิษต่อตาเมื่อให้เป็นเวลาาน การหยอด latanoprost 6 ไมโครกรัม/ตา/วัน พบว่ามีการชักนำให้มี palpebral fissure กว้าง ซึ่งผลนี้จะกลับมากปกติได้และเกิดเมื่อใช้ยามากกว่า

ขนาดรักษา ยังไม่พบผลนี้ในมนุษย์

การก่อมะเร็ง

จากการศึกษาในหนู (mice) และหนู (rats) ไม่พบการก่อมะเร็ง

การก่อให้เกิดการกลายพันธุ์

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

การศึกษาเรื่องการกลายพันธุ์เพิ่มเติมของ unscheduled DNA synthesis ในหลอดทดลอง/ใน ร่างกายหนู (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 ใน ขนาดตั้งแต่ 5 ไมโครกรัม/กก./วัน ขึ้นไป มีผลทำให้เกิดการตายของตัวอ่อนในท้องของกระต่ายได้ พบว่า latanoprost มีความเป็นพิษต่อตัวอ่อนในท้องกระต่าย โดยมีอุบัติการณ์ของ late resorption และการแท้งเพิ่มขึ้น และลดน้ำหนักของตัวอ่อนในท้องเมื่อใช้ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด ประมาณ 100 เท่าของขนาดยาที่ใช้ในมนุษย์

การเกิดทารกวิรูป

ไม่พบการเกิดทารกวิรูป

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายชื่อสารประกอบในตำรับยา (Excipients)

sodium chloride, benzalkonium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous และน้ำสำหรับยาฉีด

6.2 อายุยา

โปรดรูรายละเอียดยดบนกล่อง

อายุยาหลังจากเปิดใช้แล้ว: 6 สัปดาห์

6.3 การเก็บยา

เก็บขวดยาที่ยังไม่ได้เปิดในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2 ถึง 8 องศาเซลเซียส

เมื่อเปิดขวดยาใช้แล้ว อาจเก็บยาที่อุณหภูมิห้องที่ไม่เกิน 30 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 6 สัปดาห์

เก็บให้พ้นแสง

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร บริษัท เวียร์ทริค (ประเทศไทย) จำกัด