正面 250x190mm

健保代碼：A047618414 GMP G-8887
衛署藥製字第047618號

"聯邦" 複方樂舒坦眼藥水
Laticom Eye Drops "Union"

【組成】
每一毫升溶液含 50μg Latanoprost和Timolol maleate 6.83mg (相當於timolol 5mg)
【劑型】
點眼液劑
臨床特性
【適應症】
開放性青光眼及高眼壓症，且對局部β-blocker治療無效時。
【用法用量與投與方式】本藥須由醫師處方使用
成人請請劑量（包括老年人）
建議的治療方式為每日早晨點一滴眼藥水於病眼。
若忘記投與一次使用劑量時，下次給藥時仍應依正常劑量投與。病眼每日的劑量不可以超過一滴。
投藥方式
如果併用其他局部使用的眼用製劑時，投與各點眼液劑時，之間至少需間隔五分鐘。
兒童和青少年
至今仍未建立兒童和青少年使用本品的安全性及有效性資料。

【禁忌症】
Timolol Maleate 對於患有氣喘或有氣喘病史或慢性阻塞性肺部疾患病症者禁用。
【警語】
局部性給藥亦可能發生如下劑作用：嚴重的呼吸反應及心臟反應，包括在全身性或眼部Timolol Maleate給藥後，有氣喘患者因氣管痙攣而死亡及少數與心衰竭有關之死亡案例。
【禁忌】依文獻記載
-呼吸道疾病，包括支氣管性氣喘或有支氣管性氣喘病史、嚴重的慢性阻塞性肺病。
-竇性心跳過慢：第二級或第三級房室阻斷；明顯之心衰竭；心因性休克。
-對本藥主成分或任何賦形劑過敏。
【特別的警語及使用上的注意事項】依文獻記載
全身性作用
如同其他局部使用的眼用藥品，本品可能會有全身性吸收的情形。由於本藥會有乙型腎上腺素接受體阻斷劑timolol的成分，所以可能會出現全身性投與乙型腎上腺素接受體阻斷劑時所見到的心血管和肺部的不良反應。在開始使用timolol之前，應先妥善控制心衰竭的症狀。對於有嚴重心臟病病史之患者，必須觀察有無心衰竭徵兆，並監測其心跳速率。曾有報告指出在使用timolol maleate後，發生肺部的併發症，包括氣喘病人因支氣管痙攣致死的案例及發生心臟併發症，包括極少數因心衰竭而致死的案例。對於突發性血糖過低或糖尿病患者（尤其是糖尿病病情不穩定的患者）在使用乙型腎上腺素接受體阻斷劑時，必須謹慎小心，因為乙型腎上腺素接受體阻斷劑會遮蔽急性低血糖症的病徵和症狀。乙型腎上腺素接受體阻斷劑亦會遮蔽甲狀腺機能亢進的病徵，而使異型心絞痛(Prinzmetal angina)、嚴重的過邊和中央循環系統疾病及低血壓的病情惡化。
急性過敏性反應：
有特異反應性病史或對各種過敏原有嚴重急性過敏性反應病史的患者，在使用乙型阻斷劑時，如以一般常用的腎上腺素劑量來處理此類病患的急性過敏反應時，可能會無效。
合併療法：
Timolol可能會與其他藥品產生交互作用，請見藥品交互作用欄。以接受口服乙型腎上腺素接受體阻斷劑治療的患者，若投予本品，可能會增強在眼內壓的作用及增強全身性乙型阻斷劑的已知作用。不建議同時合併二個局部使用的乙型腎上腺素接受體阻斷劑或二個局部使用的前列腺素（prostaglandins）。
眼部的作用
Latanoprost會增加眼球虹膜棕色色素的量，而逐漸改變眼球的顏色。16-20%接受本品治療達一年的病人會出現類似接受latanoprost點眼液劑時，眼球虹膜棕色色素增加的情形（根據照片的結果）。這種作用最常發生在病人具有混合色的虹膜，例如：綠－棕、黃－棕或藍/灰－棕，其作用機轉是增加虹膜基質黑素細胞的黑色素含量。特別的是，在受影響的眼睛，棕色色素沉澱會由瞳孔中央向周圍擴散，但是全部或部分的虹膜可能會變得更棕色。經由兩年的latanoprost臨床試驗觀察，具有均勻的藍色、灰色、綠色或棕色眼睛的病人，產生眼球顏色改變現象是非常罕見的。
虹膜顏色改變的作用是十分緩慢的，而且可能經過幾個月到幾年仍無法注意到。臨床試驗顯示，此一作用與任何病徵及病理改變並不具關聯性。
終止投藥後，虹膜的棕色色素不會進一步地增加，但是其所造成之顏色改變可能是永久性的。本品並不會影響虹膜上的痣及斑點。
在獲得有關長期投藥之臨床數據前，建議對於具有混合色虹膜之病人，只有在對其他降眼壓藥物不具耐受性或療效不佳的情況下，才使用本品。
雖然並未觀察到色素堆積於小梁網狀組織或前房組織中，病人仍應定期接受檢查，並且根據病人的臨床徵狀，如果發生虹膜色素沉積增加的現象時，可能須考慮停藥。
在病人開始進入療程之前，應告知病人可能會出現眼球變色。單眼投與本品時，可能會造成永久性的異色性虹膜（heterochromia）。
目前並無latanoprost用於治療發炎、血管新生性、慢性的狹角閉鎖性或先天性青光眼的經驗；亦無latanoprost用於治療假性水晶體症的廣角開放性青光眼病人及色素性青光眼的經驗。Latanoprist對瞳孔無作用，或是幾乎無作用，但是並無用於治療急性發作的狹角閉鎖性青光眼的經驗。因此建議在未獲得更多臨床使用經驗之前，於上述狀況使用本品時必須要特別小心。
接受latanoprost治療期間，曾觀察到出現黃斑部水腫(macular oedema)的現象，包括囊狀的黃斑部水腫。這種現象主要發生於無水晶體病人、裝置後房水晶體之假性水晶體症病人或已知具有斑狀水腫危險因子的病人。這些病人在使用本品時必須要特別小心。
曾有報告指出在過濾手術後，接受抑制房水形成（如timolol、acetazolamide）的療程中發生脈絡膜剝離（choroidal detachment）的情形。
使用隱形眼鏡
隱形眼鏡可能會吸收本品內所含的benzalkonium chloride。這可能會造成軟性隱形眼鏡變色。Benzalkonium chloride亦可能會刺激眼睛。在使用本品點眼之前，應先將隱形眼鏡摘除，在投藥15分鐘後才可重新配戴。
【與其他藥品的交互作用及其他類型的交互作用】依文獻記載
尚未進行本品的藥品交互作用試驗。
當使用timolol點眼液劑同時口服鈣離子阻斷劑、guanethidine 或乙型腎上腺素接受體阻斷劑、抗心律不整藥物、digitalis glycosides 或擬副交感神經藥物時，可能會有加成效應，導致低血壓及/或明顯心跳過慢的情形（見藥品交互作用）。
使用乙型腎上腺素接受體阻斷劑可能會加劇clonidine 停藥後所造成的反彈性高血壓。
乙型腎上腺素接受體阻斷劑可能會增加抗糖尿病藥物的降血糖作用。乙型腎上腺素接受體阻斷劑可能會遮蔽低血糖症的病徵和症狀（見【警語和注意事項】）。
【懷孕及授乳】依文獻記載
懷孕
Latanoprost：
尚未對孕婦進行適當且控制良好的臨床試驗。在動物的試驗顯示本成分具有生殖性毒性（見臨床前安全性資料）。尚不清楚對人體的潛在危險為何。
Timolol：
口服乙型腎上腺素接受體阻斷劑的流行病學研究結果顯示，timolol並不會造成畸型，但是在胎兒或新生兒身上曾觀察到一些藥理作用，例如心跳過慢。因此在懷孕期間不得使用本品。
授乳
Timolol會分泌至乳汁中。Latanoprost和它的代謝產物可能會分泌至乳汁中。因此授乳婦女不不得使用本品。
【對開車及操作能力之影響】依文獻記載
投與點眼液劑時可能會造成短暫的視覺模糊。
【不良反應】依文獻記載
在臨床試驗中，並未觀察到與本品相關的特殊不良反應。所出現的不良反應都局限於先前在使用latanoprost和timolol時所觀察到的不良反應。
根據連續的照片顯示，接受latanoprost/timolol合併療法達一年的病人，在16% -20% 的病人身上會觀察到眼球虹膜色素增加的情形。具有綠-棕、黃-棕或藍/灰-棕混合色虹膜的病人最常出現眼球虹膜色素增加的情形。具有均勻的藍色、灰色、綠色或棕色眼睛的病人，產生眼球顏色改變的現象是非常罕見的。有37% 的病人的睫毛變黑、變厚、變長。
臨床試驗中出現的其他不良反應中，最常發生的是：眼睛刺激感，包括刺痛、灼熱和發癢（12%）；眼睛充血（7.4%）；角膜病變（3.0%）；結合膜炎（3.0%）；眼瞼炎（2.5%）；眼睛疼痛（2.3%）；頭痛（2.3%）；皮疹（1.3%）。
使用本品時，亦有可能出現單獨使用latanoprost或timolol時所產生的其他不良反應。
Latanoprost：
眼睛：點狀上皮細胞糜爛、眼窩水腫、角膜水腫和糜爛、黃斑部水腫(這種現象主要發生於無水晶體病人，裝置後房水晶體之假性水晶體症病人或已知具有黃斑部水腫危險因子的病人)、虹膜炎/葡萄膜炎。
呼吸系統：氣喘、氣喘惡化和呼吸困難。

反面

皮膚：眼瞼部位的皮膚變黑。
Timolol：
感官系統：眼部刺激之徵兆及症狀，包括眼瞼炎、角膜炎及降低角膜之敏感度、乾眼、視覺障礙，包括折射的改變（一些病例是因為停用縮瞳劑而引起）、複視、眼瞼下垂、filtration surgery後的脈絡膜剝離、耳鳴。
心血管系統：心跳過慢、心率不整、低血壓、昏厥、心跳阻斷、腦血管意外、腦缺血、充血性心衰竭、心悸、心跳停止、水腫、跛行、Raynaud氏現象、手腳冰冷。
呼吸系統：支氣管痙攣（主要出現於先前已患有支氣管痙攣疾病之患者）、呼吸衰竭、呼吸困難、咳嗽。
全身性：頭痛、衰弱、疲勞、胸痛。
皮膚系統：禿髮、牛皮癬狀的皮疹或牛皮癬惡化。
過敏反應：過敏性反應之徵兆及症狀，包括血管水腫、蕁麻疹、局部或全身性之皮疹。
神經/精神系統：頭暈、憂鬱、失眠、惡夢、記憶喪失、感覺異常、重肌症無力症的徵兆及症狀惡化與感覺異常。
消化系統：噁心、腹瀉、消化不良、口乾。
泌尿生殖系統：性慾降低、Peyronie式症。
免疫系統：全身性紅斑性狼瘡。
[過量] 依文獻記載
尚無人類使用本品過量的資料。
口服timolol過量的症狀是：心跳過慢、低血壓、支氣管痙攣和心跳停止。
如果出現這些症狀時，必須採取症狀和支持性治療。
研究顯示timolol不能藉由透析方式排出體外。
除了眼睛刺激感及結膜充血之外，本品使用過量時並不會產生其他眼睛或全身性的副作用。
若意外服食latanoprost時，下列資訊可能有用：
治療：如有需要，應進行洗胃。症狀治療。Latanoprost在首次通過肝臟時會被廣泛地代謝。健康志願者每公斤體重靜脈輸注3 μg時，並未產生任何徵狀，但是以每公斤體重輸注5.5至10 μg時，則會產生噁吐、腹痛、胎暈、疲倦、熱潮紅和流汗等症狀。這些症狀的嚴重程度都是輕度至中度的，且在停止輸注藥品後四小時，無須治療，症狀就會自行消失。

藥理性質
藥效動力學
藥理治療學分類：
眼科用第-乙型阻斷劑-timolol複方製劑。
作用機轉 依文獻記載
本品含有二種成分：latanoprost和timolol maleate。這二種成分分別經由不同的作用機轉降低已升高的眼內壓，而且合併療法比使用單一成分療法更能降低眼內壓。
Latanoprost是一種prostaglandin F2 α 的衍生物，為一選擇性prostanoid FP接受體作用劑，可藉由增加眼房水液之流出量來減少眼壓。其主要的作用機轉為增加葡萄膜鞏膜的房水液流出量。此外，人體試驗報告指出，可些微增加外流之容易度（減少小樑外流的阻力）。Latanoprost對眼房水液之產生無明顯作用，亦未發現latanoprost對血液房水障壁或眼內循環有任何作用。
施以水晶體囊外摘除術的猴子，其眼睛長期投與latanoprost時，實以螢光血管攝影檢查時，發現latanoprost對視網膜血管並無影響。短期使用latanoprost時，不會引起假性水晶體症病人眼睛後段之螢光滲漏。
Timolol是乙型-1和乙型-2（非選擇性的）的腎上腺素接受體阻斷劑，不具有明顯的內生性擬交感神經劑、直接心肌抑制劑或局部麻醉劑(膜穩定)等類藥品的活性。Timolol藉由減少纖毛上皮細胞形成房水的作用來降低眼內壓。目前並不清楚timolol降低眼內壓的真正作用機轉，但可能是使因內生性乙型腎上腺素刺激作用而增加合成cAMP的情形受到抑制。Timolol並不會明顯影響血液-房水屏障與血漿蛋白質的滲透性。兔子在長期接受timolol治療後，發現timolol對局部的眼睛血流並不會發生作用。
藥效動力學
臨床效果 依文獻記載
在研究劑量的試驗顯示，本品降低平均白天眼內壓的效果明顯比latanoprost和timolol一天一次的單獨療法好。在二個對照、雙盲、為期六個月的臨床試驗顯示，以眼內壓在25mmHg以上的病人為受試對象，比較本品與latanoprost和timolol單獨療法在降低眼內壓方面的效果。先以timolol治療2-4週後（眼內壓比開始時平均低了5mmHg），受試者在分別以本品、latanoprost和timolol（一天二次）繼續治療六個月，觀察到本品與latanoprost和timolol分別可以再降低平均白天眼內壓3.1、2.0和0.6mmHg。在六個月的開放式延長試驗中，本品仍可維持它降低眼內壓的效果。
本品在給藥後一小時內會發生作用，而在六至八小時期間出現最大的治療效果。重複給藥的療程中，在每次給藥後，適當的降眼內壓效果可以維持24小時。
藥物動力學 依文獻記載
Latanoprost

Latanoprost是一種isopropyl ester類的前驅藥物，本身不具藥理活性，但當latanoprost被角膜內的esterase水解為酸後，則變為具有生物活性。這個前驅藥物的角膜吸收良好，而且所有進入眼房水液的藥在通過角膜時皆被水解。在人體的實驗結果顯示，大約在局部單獨投與latanoprost二小時後，latanoprost在眼房水液可以達到尖峰濃度（15-30ng/ml）。猴子在局部使用latanoprost後，latanoprost主要分佈於結膜及眼睛等眼睛的前段部位。
Latanoprost水解而成的酸性代謝物的血漿廓清率是0.4公升/小時/公斤體重，而且分佈的體積小（僅有0.16公升/公斤體重），因此在血漿的半衰期很短，僅有17分鐘。眼睛投與latanoprost後，latanoprost水解而成的酸性代謝物的全身生體可用率是45%。Latanoprost水解而成的酸性代謝物的血漿蛋白質結合率是87%。
實際上latanoprost水解而成的酸性代謝物在眼內並無進一步代謝。主要的代謝作用是發生在肝臟。主要的代謝物為1,2-dinor及1,2,3,4-tetranor代謝物。在動物實驗中，顯示這些代謝產物並不具生物活性或僅具有很微弱的作用，且主要由尿液排除。
Timolol
大約在局部投與timolol點眼劑一小時後，timolol在眼房水液可以達到尖峰濃度。局部投與的部分劑量會被全身地吸收，而且每天一次、在每個眼睛局部投與一滴眼藥水（300 μg/天）後的10-20分鐘，可以達到最高的血漿濃度1ng/ml。Timolol在血漿的半衰期大約是六小時。Timolol在肝臟會被充分地代謝。代謝產物與部分原形藥物會經由尿液排出體外。
本品
雖然在投與本品一至四小時後，眼房水液內latanoprost水解而成的酸性代謝物的濃度比單一療法時大約增加二倍，但是並未觀察到latanoprost和timolol之間具有任何藥物動力學方面的交互作用。
臨床前安全性試驗數據
已建立單一主成分在眼睛及全身的安全性資料。在兔子，局部施以固定的合併治療或同時投與latanoprost和timolol眼藥水時，並未觀察到眼睛及全身出現任何不良反應。安全性藥理試驗、基因毒性和致癌性試驗均顯示這二種主要成分對人體並無特別的危險。以兔子的眼睛所進行的試驗顯示，latanoprost不會影響角膜傷口的癒合，但是如果timolol的投與次數每天超過一次時，在兔子和猴子的眼睛會觀察到timolol會抑制角膜傷口癒合的過程。
在大鼠的試驗顯示，latanoprost不會影響雄性或雌性大鼠的生殖能力。而且在大鼠和兔子的試驗亦顯示latanoprost不具潛在的致畸性。
大鼠每公斤體重每日靜脈注射250 μg latanoprost時，並未觀察到胚胎毒性。然而，在兔子，每日每公斤體重靜脈注射5 μg latanoprost（約相當於100倍的臨床使用劑量）或更高的劑量時，latanoprost會引起胚胎/胎兒毒性，其特徵是懷孕晚期吸收和流產的機率增加及胎兒體重降低。Timolol不會影響雄性或雌性大鼠的生殖能力，亦不具潛在的致畸性。
藥劑學特性
賦形劑
Sodium chloride
Benzalkonium chloride
Sodium dehydrogen phosphate monohydrate
Disodium phosphate anhydrous
Hydrochloric acid solution（供調整pH值至6.0）
Sodium hydroxide solution（供調整pH值至6.0）
Water for injection
Polysorbate 80 (Tween 80)

配伍禁忌
體外試驗顯示，本品與含有thiomersal之點眼液劑產品混合時會產生沉澱。若這類藥品須與本品併用，則在投與每種眼藥水時，至少需間隔5分鐘。
架儲期
架儲期：二年。
開啓容器後的架儲期：四星期。
儲存時的特別注意事項
儲存在攝氏2至8度的環境。
開啓後的容器：不可以儲存在超過攝氏25度的環境。
將眼藥水容器保存在外盒內。

容器的性質與組成
LDPE瓶子(5毫升)、HDPE旋轉瓶蓋、HDPE材質的外蓋。
每瓶含2.5毫升的點眼液劑溶液。
使用操作說明
使用前須將外蓋除去。

聯邦化學製藥股份有限公司
台北縣蘆洲市正和街19號

01-15-07-006