

# 210 X 220mm

## 隆波特 眼藥水0.005% LANOPROST Ophthalmic Solution 0.005% (Latanoprost)



【成分名】

Latanoprost

【劑型、含量】

點眼液劑：每mL含 Latanoprost .....50 mcg

【適應症】

六歲以上兒童與成人之青光眼、高眼壓。

【用法用量】

本藥須由醫師處方使用。

**成人建議劑量（包括老年人）**

建議治療方式為每日點一滴於病眼。於點間投與本品可獲得最佳效果。已知增加投藥頻率會降低Latanoprost降眼壓的效果，因此Latanoprost的每日的劑量不可以超過一滴。若忘記投與一次使用劑量時，下次仍應依正常劑量投藥。

**投藥方式**

上市前臨床試驗證實，單獨使用本品即可達到治療效果。雖然確認本品與其他藥品併用效果之臨床試驗仍未完成，但由三個月的試驗結果顯示，Latanoprost與乙型—腎上腺素受體拮抗劑（timolol）併用治療效果良好。短期試驗結果顯示，Latanoprost與甲型—腎上腺素受體作用劑（dipivalyl epinephrine）或口服碳酸脫水酵素抑制劑（acetazolamide）併用，可加成Latanoprost之作用。與之醣醯鹼受體作用劑（pilocarpine）併用，則至少可部份增加Latanoprost之作用。若與其他藥品併用，各點眼液劑應至少間隔五分鐘投與。本品的劑量為每日投藥次數不應超過一次，因為有報告指出，增加投藥之頻率會減低其降眼壓之作用。人類眼內壓在投藥後大約三到四小時後開始降低，在投藥後八到十二小時達到最大的效果。其眼壓下降效果可持續至少二十四小時。點眼藥前應先將隱形眼鏡取出，在點藥後15分鐘才可重新配戴。（見醫語及注意事項—一般）

**兒童**

本品可用於六歲以上兒童患者，且劑量與成人相同。目前並無任何用於早產兒(懷孕週數未滿36週)的資料可供參考。用於<1歲之年齡群(4名患者)的資料也相當有限(見藥效學)。

【禁忌】（依文獻刊載）

對Latanoprost或其他任何成份過敏者。

【特殊的警語及使用注意事項】（依文獻刊載）

**一般：**

本產品含有隱形眼鏡可能會吸收的benzalkonium chloride。（見用法用量）

**眼部：**

Latanoprost會逐漸增加虹膜棕色色素的含量。眼球顏色的變化是由於虹膜質黑素細胞的黑色素含量增加，而非黑色素細胞的數量增加所致。通常瞳孔周圍的棕色色素沈積會向虹膜周圍擴散，全部或部分的虹膜可能變得更偏棕色。大多數病例的虹膜顏色變化都很輕微，甚至臨床檢查也可能無法發現。單眼或雙眼虹膜色素沈積增加最常發生在含棕色基底之混合色虹膜的患者。本品並不會影響虹膜上的痣及斑點。臨床試驗未曾觀察到色素堆積於小樑網狀組織或前房組織中。

一項為評估五年虹膜色素沈積而設計的臨床試驗顯示，即使繼續投與latanoprost，也沒有因為色素沈積增加而造成不良的後果。這些結果與自1996年上市以來的臨床經驗一致。此外，無論患者是否發生虹膜色素沈積增加的現象，其眼內壓下降的程度都類似。因此，對於虹膜色素沈積增加的患者，可以繼續用latanoprost治療。這些患者應定期接受檢查，並且視臨床狀況考慮停藥虹膜色素沈積增加的現象通常在治療的第一年內開始，很少在第二年或第三年開始，從未在治療第四年以後開始。虹膜色素沈積的進展速率隨時間漸減，到第五年就穩定下來；五年後色素沈積增加的影響尚未經評估。在臨床試驗期間，虹膜的棕色色素在停止治療後不會繼續增加，但所造成之顏色改變可能是永久性的。曾有眼臉皮膚變黑與使用latanoprost有關的報告，這種變化是可逆的。Latanoprost會使受治療眼睛的睫毛和柔毛(vellus hair)逐漸改變，這些變化包括睫毛變長、變厚、變黑，睫毛或柔毛增多，以及睫毛亂序生長。睫毛的變化會在停止治療後回復原貌。

接受單眼治療的患者會有發生異色性虹膜(heterochromia)的潛在可能。在接受latanoprost治療期間曾有出現黃斑部水腫(Macular edema)的報告，包括囊狀黃斑部水腫(cystoid macular edema)。這種現象主要發生於無水晶體的患者，裝置後房水晶體之假性水晶體症的患者，或已知具有黃斑部水腫危險因子的患者。建議於這

些患者使用latanoprost時應特別小心。

目前latanoprost用於治療發炎、血管新生性青光眼的經驗有限。因此建議在獲得更多臨床使用經驗之前，於上述狀況使用latanoprost時必須特別小心。對有飽疹性角膜炎病史的患者，使用本品時應謹慎，並應避免用於活動性單純皰疹病毒性角膜炎的患者，以及有和使用前列腺素類似物明確相關之復發性皰疹性角膜炎病史的患者。

**兒童**

用於<1歲之年齡群(4名患者)的療效與安全性資料極為有限(見藥效學)。目前並無任何用於早產兒(懷孕週數未滿36週)的資料可供參考。對主要罹患原發性先天性青光眼的0至<3歲的兒童，手術(如小樑切開術/隅角切開術)仍為第一線之治療選擇。用於兒童的長期安全性尚未確立。

**與其他藥品的交互作用及其他類型的交互作用**

同時投與兩種眼用前列腺素(prostaglandin)類似物後，曾有眼內壓異常升高之報告。因此，不建議同時使用兩種以上前列腺素、前列腺素類似物或前列腺素衍生物。

**兒童**

目前僅曾針對成人進行過交互作用研究。

【生育力，懷孕及授乳】

**生育力**

Latanoprost在動物研究中並無發現對雄性或雌性生育力有任何影響。（見臨床前的安全性資料-損害生育力-Latanoprost)

**懷孕**

尚未針對孕婦進行適當且控制良好的臨床試驗。只有在潛在效益超過對胎兒的潛在危險時，方可在懷孕期間使用latanoprost（見臨床前的安全性資料）。

**授乳**

Latanoprost和它的代謝產物可能會分泌至乳汁中。因此哺乳婦女應小心使用。

【對開車及操作機械能力之影響】

投與點眼液劑時可能會造成短暫的視覺模糊。在此種狀況消退之前，患者不可開車或操作機械。

【不良反應】

**臨床反應**

下列事件被認為與藥物有關：

**眼瞼：**眼睛刺激感(灼熱、有沙子的感覺、發癢、刺痛、異物感)、眼緣炎、結膜充血、眼睛疼痛、虹膜色素沉積的增加(見特殊警語及使用注意事項)，暫時性的點狀上皮糜爛、眼瞼水腫。**皮膚與皮下組織：**皮疹。

**上市後監視期**

還有下列事件之報告：

**神經系統：**頭暈、頭痛。

**眼瞼：**角膜水腫與糜爛；睫毛與柔毛變化(變黑、變厚、變長、變多)；虹膜炎/葡

萄膜炎；黃斑部水腫，包括囊狀黃斑部水腫在內；睫毛亂序生長，有時會造成眼睛刺激；視覺模糊，畏光，眼瞼和眼瞼的改變導致加深眼瞼溝。(見警語及注意事項)

**呼吸道、胸腔與縱膈：**氣喘、氣喘惡化、急性氣喘發作和呼吸困難。**皮膚與皮下組織：**眼瞼部位的皮膚變黑，以及眼瞼的局部皮膚反應。**肌肉骨骼與結締組織：**肌肉關節疼痛。**全身感覺與投藥部位狀況：**非特异性胸痛。**感染與侵染：**發生頻率不明；皰疹性角膜炎。

**兒童**

在兩項總共涵蓋93位(各為25位與68位)兒童患者的短期臨床試驗中(≤12週)，所觀察到的安全性概況和成人大致相同，且並未發現任何新的不良事件。不同兒童子群中的短期安全性概況也大致相同(見藥效學)。在兒童族群中之出現頻率較成人高的不良事件為：鼻膜炎與發燒。

【過量】

已知Latanoprost服用過量會造成眼睛刺痛感及結膜充血，尚無產生其他眼部或全身性的副作用。

倘若意外服食latanoprost時，下列資訊可能有用：

一瓶2.5ml藥瓶含有125µg的latanoprost。超過90%的Latanoprost會在首次通過肝臟時代謝。健康志願者每公斤體重靜脈輸注3µg時，並未產生任何症狀，但是以每公斤體重輸注5.5至10µg時，則會產生噁心、腹痛、頭暈、疲倦、熱潮紅和流汗等症狀。以Latanoprost臨床7倍劑量局部投予中度支氣管氣喘患者的眼睛，並不會引發支氣管收縮。(見臨床前的安全性資料-全身性/眼部作用)。

若發生Latanoprost過量的狀況，應依症狀的發生來決定處理之方式。

【藥理學性質】（依文獻刊載）

**藥效學**

Latanoprost是一種prostaglandin F2α的類似物，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降低眼壓，其眼房水主要經由葡萄膜鞏膜途徑流出，亦經由小樑網狀組織途徑。給藥後3至4小時眼內壓開始降低，在8至12小時達最佳反應。眼內壓降低作用可持續24小時。臨床試驗顯示，latanoprost對眼房水液之產生無明顯作用，亦未發現Latanoprost對血液水降壁有任何作用。短期使用latanoprost時，不會引起假性晶體症患者眼睛後段之螢光滲漏。尚未發現latanoprost的臨床劑量對心血管及呼吸系統有任何藥理作用。

**兒童**

本品對≤18歲之兒童患者的療效已在一項為期12週的雙盲臨床研究中獲得證實，這項研究係針對107位經診斷確定眼壓過高及患有兒童青光眼的患者和timolol進行比較。新生兒的懷孕週數必須至少為36週以上。患者分別接受latanoprost 0.005% 每日一次的治療或每日二次使用timolol 0.5% (對3歲以下的受試者可可選用0.25%)。

主要的療效指標為第12週時的眼內壓(IOP)和基礎值相比較的平均降低程度。Latanoprost組與timolol組中的平均IOP降低程度大致相同。在研究年齡群中(3至<12歲及12至18歲)，latanoprost組的第12週平均IOP降低程度都和timolol組類似。而latanoprost在0至<3歲年齡群中的療效資料僅為13位患者的評估結果，且這項臨床兒童研究中代表0至<1歲年齡群的4名患者也未呈現任何相關療效。並無任何用於早產兒(懷孕週數未滿36週)的資料。

就原發性先天性(嬰兒青光眼(PCG)子群中的受試者而言，latanoprost組與timolol組的IOP降低程度大致相同。非PCG (如幼年型開角性青光眼、無水晶體性青光眼)子群所呈現的結果大致和PCG子群相同。

和成人中的情形一樣，對IOP的影響在第一週之治療之後即明顯可見，並且在整個12週研究期間都可維持不輟。究期間都可維持不輟。

	表：第12週時的IOP降低程度(mmHg)，依活性藥物治療組別與基礎期的診斷結果分列			
	Latanoprost N=53	Timolol N=54		
基礎期平均值(SE)	27.3 (0.75)	27.8 (0.84)		
第12週相較於基礎期的平均變化*(SE)	-7.18 (0.81)	-5.72 (0.81)		
和timolol相比較的p值	0.2056			
	PCG N=28	Non-PCG N=25	PCG N=26	Non-PCG N=28
基礎期平均值(SE)	26.5 (0.72)	28.2 (1.37)	26.3 (0.95)	29.1 (1.33)
第12週相較於基礎期的平均變化*(SE)	-5.90 (0.98)	-8.66 (1.25)	-5.34 (1.02)	-6.02 (1.18)
和timolol相比較的p值	0.6957	0.1317		

SE：標準偏差

\*以共變數分析(ANCOVA)模型為基礎進行修正後的估計值

**藥動學**

**吸收**

Latanoprost透過角膜被吸收，這種isopropyl ester類的前驅藥在此被水解為具有生物活性的酸。在人類的實驗顯示，大約在局部投與latanoprost二小時後，latanoprost在眼房水液中可以達到尖峰濃度。

**分布**

在人體分佈體積是0.16±0.02公升/公斤體重。局部投與latanoprost之後，前4小時可在眼房水液中檢測到latanoprost酸，但血漿僅有頭1小時可檢測到latanoprost酸。

**代謝**

Latanoprost是一種isopropyl ester類的前驅藥，在經由角膜內的酯酶(esterase)水解為具有生物活性的酸。進入全身循環之活性latanoprost酸主要在肝臟經由脂肪酸β氧化作用代謝為1,2-dinor及1,2,3,4-terano代謝產物。

**排泄**

靜脈注射及局部給藥後，latanoprost酸迅速從血漿排除(半衰期=17分鐘)。全身廓清率約每公斤體重每分鐘7 毫升(7 ml/min/kg)。經β氧化作用後，代謝產物主要由腎臟排除。局部給藥及靜脈注射後，分別約有88%及98%的投與劑量在尿液中回復。

**兒童**

曾針對眼壓過高及患有青光眼的22位成人及25位兒童患者(從剛出生至<18歲)進行過一項探討血中latanoprost acid濃度的開放性藥物動力學研究。所有年齡群都是以每天每眼各點一滴latanoprost 0.005%的方式連續治療至少2週。在3至<12歲的兒童中，latanoprost acid的全身總藥量要比成人高約2倍，在<3歲的兒童中則要比成人高約6倍，但發生全身性不良作用的安全界限仍然很高(見過量)。在所有的年齡群中，達到尖峰血中濃度的中位時間皆為投藥後5分鐘。和成人患者一樣，兒童患者的中位血漿排除半衰期也極短(<20分鐘)，且全身循環中的latanoprost acid在穩定狀態下也不會出現任何蓄積的現象。

**臨床前的安全性資料**

**全身/眼部**

Latanoprost對眼睛及全身性的毒性作用已在數種動物上觀察過。一般而言，對Latanoprost的耐受性良好，因為其產生全身毒性劑量至少為臨床眼用劑量之1000倍。以高劑量之Latanoprost (高於臨床劑量每公斤體重100倍)靜脈輸注於未麻醉之猴子，可觀察到呼吸頻率增加的現象，其可能之原因為引起短暫之氣管收縮。猴子以每公斤體重500 mcg之Latanoprost之劑量靜脈輸注投藥，對其心血管系統並無重大作用。動物實驗並未觀察到過敏現象。

於兔子或猴子投與達每日每眼100 µg之劑量，臨床上使用每日每眼約1.5µg之劑量，並未觀察到對眼睛之毒性作用。臨床上使用劑量及猴子的試驗中，latanoprost對於眼內液循環還沒有影響，或者影響甚小。

慢性毒性試驗顯示，每日每眼投與6 µg之Latanoprost會引起眼裂增大。此一作用為可逆性的，且只會發生於超過臨床使用劑量時。在人類並未觀察到此一現象。

**致癌性**

在小鼠和大鼠的試驗顯示，latanoprost不具致癌性。

**致突變性**

此外，在大鼠非排定DNA合成的致突變性體外/體內試驗顯示，latanoprost不具備在的致突變性。

細菌基因回復突變試驗、小鼠淋巴瘤細胞基因突變試驗和小鼠微核試驗顯示，Latanoprost不具致突變性。人類淋巴細胞的體外試驗中觀察到染色體變異(aberration)。天然的前列腺素F2α，顯示此一種類別效應。

**損害生育力**

由Latanoprost的動物試驗可知其對雄性或雌性的生殖能力無影響。大鼠胚胎毒性試驗於每公斤體重每天5、50、250 µg的latanoprost靜脈注射劑量下，並未觀察到胚胎毒性。然而，以靜脈注射方式給予每天每公斤體重5 µg或更高劑量的latanoprost時，會導致兔子胚胎死亡。對兔子靜脈注射大約相當於人體劑量100倍的latanoprost劑量，會引起胚胎與胎兒的毒性，其特徵是懷孕延遲再吸收(late resorption)和流產的機率增加，以及胎兒體重降低。

**致畸胎性(Teratogenesis)**

未曾檢測到latanoprost的致畸胎性。

【藥劑學特性】（依文獻刊載）

**配合禁忌**

體外試驗證實，本品與含有thiomersal之點眼液劑產品混合會產生沉澱。若需同時使用上述產品，投藥應至少間隔五分鐘。

【賦形劑】

Sodium Phosphate Monobasic Dihydrate、Sodium Phosphate Dibasic Dihydrate、Sodium Chloride、Benzalkonium Chloride、Water Distilled。

【特殊的儲存條件】

儲存於冷處（約攝氏2至8度）。

**避光儲存**

一旦開啟容器後，必須於四個星期內用完，此時可儲存於達攝氏25度之室溫。

【架儲期】

架儲期：2年。

【包裝】

100毫升以下塑膠瓶裝。

衛署藥業字第047521號

G-8830

**景德製藥股份有限公司**

廠址：桃園市蘆竹區長安路一段80號、148號2樓至7樓