



舒而坦 眼藥水

Xalatan 50 µg/ml (0.005%)



8R0000
00



衛署藥輸字第022540號
本藥須由醫師處方使用

1. 商品名：Xalatan

2. 組成：

每一毫升溶液含50 µg latanoprost。
每滴約含有含有1.5 mcg latanoprost。

3. 劑型：

眼用滴劑

4. 臨床特性：

4.1 適應症：

六歲以上兒童與成人之青光眼、高眼壓。

4.2 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。於晚間投與Xalatan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Xalatan即可達到治療效果。雖然確認Xalatan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)或口服碳酸脫水酵酶抑制劑(acetazolamide)併用，可加成latanoprost之作用。與乙醯膽鹼受體作用劑(pilocarpine)併用，則至少可部分增加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。

Xalatan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4.4節)

兒童

Xalatan眼藥水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5.1節)。

4.3 禁忌：

對latanoprost或其他任何成分過敏者。

4.4 特殊警語及使用注意事項

虹膜色素變化

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基質黑色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。接受單眼治療的患者會有發生異色性虹膜(heterochromia)的潛在可能。

眼瞼與睫毛變化

曾有眼瞼皮膚變黑與使用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。

黃斑部水腫

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。

青光眼

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。

皰疹性角膜炎

對有皰疹性角膜炎病史的患者，使用Xalatan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5.1節)。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)仍為第一線的治療選擇。

用於兒童的長期安全性尚未確立。

隱形眼鏡

隱形眼鏡可能會吸收本產品所含之benzalkonium chloride。(見4.2節)。

4.5 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。

4.6 生育力，懷孕與授乳

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5.3節)

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5.3節)。

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。

4.7 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。

4.8 不良反應

表1：Latanoprost藥物不良反應表

系統器官分類	藥物不良反應
感染	皰疹性角膜炎*
神經系統障礙	暈眩*；頭痛*
眼睛障礙	眼睛刺激感(灼熱、有沙子的感覺、發癢、刺痛、異物感)；眼睛疼痛；睫毛與眼瞼柔毛變化(cyelash and vellus hair changes of the eyelid)(變長、變粗、色素沉澱、睫毛數量增加)*；眼部充血(ocular hyperaemia)；虹膜色素沉澱(iris hyperpigmentation)；瞼緣炎(blepharitis)；結膜炎(conjunctivitis)*；黃斑部水腫，包含囊狀黃斑部水腫(macular oedema including cystoid macular oedema)*；畏光(photophobia)*；眼瞼水腫(eyelid oedema)；角膜炎(keratitis)*；葡萄膜炎(uveitis)*；角膜水腫(corneal oedema)*；虹膜炎(iritis)*；點狀角膜炎(punctate keratitis)*；角膜糜爛(corneal erosion)*；睫毛倒插(trichiasis)*；視覺模糊*；眼瞼周圍和眼皮的改變造成眼瞼溝加深(periorbital and lid changes resulting in deepening of the eyelid sulcus)*；眼瞼部位的皮膚變黑(darkening of the palpebral skin of the eyelids)*；眼瞼局部皮膚反應(localised skin reaction on the eyelids)*；虹膜囊腫(iris cyst)*；眼結膜假性天瘡(pseudopemphigoid of ocular conjunctiva)*
心臟障礙	心絞痛*；心悸*；不穩定型心絞痛*
呼吸道、胸腔與縱膈障礙	氣喘*；呼吸困難*；氣喘惡化*；急性氣喘發作*
皮膚與皮下組織障礙	皮疹；搔癢症
肌肉骨骼與結締組織障礙	肌痛*；關節痛*
全身疾病與投藥部位狀況	胸痛*

*上市後發現藥物不良反應

使用含磷眼藥水的不良反應報導

某些有角膜明顯受損的患者，曾報導在使用含磷眼藥水發生角膜鈣化，但非常罕見。

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5.1節)。在兒童族群中之出現頻率較成人高的不良事件為：鼻咽喉炎與發燒。

4.9 過量

倘若發生latanoprost藥物過量，應依症狀加以治療。

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2.5 ml藥瓶含有125 µg的latanoprost。超過90%的latanoprost會在首次通過肝臟時代謝。健康志願者每125 µg體重靜脈輸注3 µg時，並未產生任何症狀，但是以每公斤體重輸注5.5至10 µg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5.3節)。

8R0000

code 8R0000	guidelines TSE-I028F	dimensions 105x520/43	date 4-OCT-11 BB	country TAIWAN
----------------	-------------------------	--------------------------	---------------------	-------------------

5. 藥理學性質

5.1 藥效學

Latanoprost 是一種 prostaglandin F_{2α} 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 對血液房水障壁有任何作用。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

Xalatan 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 歲以下的受試者或可選用 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。並無任何用於原產兒 (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 的影響在第一週的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 (見表 2)。

表 2：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	
	PCG N=28	Non-PCG N=25	PCG N=26	Non-PCG N=28
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			
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

5.2 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。

分佈

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 的全身曝曬量要比成人高約 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 4.9 節)。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。

5.3 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，對其心臟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，臨床上市每日每眼約 1.5 μg 之劑量，並未觀察到對眼睛之毒性作用。臨床上市劑量及猴子的試驗中，latanoprost 對於眼內血液循環沒有影響，或者影響甚小。

慢性毒性試驗顯示，每日每眼投與 6 μg 之 latanoprost 會引起眼瞼增大。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 不具潛在的致突變性。

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 F_{2α}，顯示此一類別效應。

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 不具潛在的致突變性。

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

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。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑

Sodium chloride
Benzalkonium chloride
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Disodium phosphate anhydrous
Water for injection

6.2 配合禁忌

體外試驗證實，Xalatan 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。

6.3 架儲期

架儲期：三年。

6.4 特殊的儲存條件

儲存於冷處 (約攝氏 2 至 8 度)

避光儲存

一旦開啓容器後，必須於四個星期內用完，此時可儲存於達攝氏 25 度之室溫。

版本：CDS 20160112-3

製造廠：Pfizer Manufacturing Belgium NV

廠址：Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgium

藥商：輝瑞大藥廠股份有限公司

地址：新北市淡水區中正東路二段 177 號

8R0000

code	guidelines	dimensions	date	country
8R0000	TSE-I028F	105x520/43	4-OCT-11 BB	TAIWAN