

11 非臨床毒理學

11.1 致癌作用、致突變作用、生育力損傷

連續104週每天分別在小鼠或大鼠中經口餵食高達2 mg/kg與1 mg/kg (依據血液AUC濃度，分別至少為建議人類劑量的192倍與291倍)的bimatoprost劑量時，均無致癌性。

Bimatoprost在Ames檢測、小鼠淋巴瘤檢測或體內小鼠微核檢測中，都沒有導致突變或染色體斷裂的現象。

在每天高達0.6 mg/kg的劑量下，bimatoprost並不會造成雄性大鼠或雌性大鼠的生育力損傷(依據血液AUC濃度，至少為建議人類劑量的103倍)。

12 臨床研究

在平均基準期IOP為26 mmHg的開放性青光眼或高眼壓病患中，每天(晚上)使用1次LUMIGAN® 0.03% (bimatoprost點眼液劑)的降IOP療效為7至8 mmHg。

在平均基準期IOP為23.5 mmHg之開放性青光眼或高眼壓患者中進行的3個月臨床研究中，每天(傍晚)使用1次LUMIGAN® 0.01%的降IOP療效達7.5 mmHg，約比LUMIGAN® 0.03%的療效低0.5 mmHg。在此相同的研究中，LUMIGAN® 0.01%具有與LUMIGAN® 0.03%相似的整體安全性特性。在治療12個月後，LUMIGAN® 0.01%與LUMIGAN® 0.03%的停藥率分別為8.1%與13.4%。

13 包裝與貯存方式

LUMIGAN® (bimatoprost點眼液劑) 0.01%為無菌包裝，裝於不透明白色低密度聚乙烯小瓶內，瓶蓋是藍綠色聚苯乙烯，產品為2.5 mL, 3 mL (包裝於5 mL容器中), 5 mL, 7.5 mL (包裝於10 mL容器中) 瓶裝。(架儲期為2年)

保存：LUMIGAN® 0.01%的儲存溫度應在2° 至25° C之間。

14 病患用藥資訊

14.1 色素沉著的可能性

應告知病患發生虹膜棕色色素沉著增加的可能性，且可能為永久性增加。並應告知病患眼瞼皮膚變深的可能性，以及在停用LUMIGAN® 0.01% (bimatoprost點眼液劑)後即可逆轉。

14.2 睫毛變化的可能性

並應告知病患，在接受本品治療的期間，患眼可能會出現睫毛與柔毛變化。這些變化可能會導致雙眼睫毛或柔毛有不同的長度、厚度、色素沉著、數量，和/或不同的睫毛生長方向。睫毛變化通常在停止治療後即可逆轉。

14.3 藥瓶使用

應指示病患避免讓藥瓶接觸到眼睛及其周圍結構、手指或任何其他表面，以避免藥水受到一般常見細菌的感染，而造成眼睛感染。使用受污染的藥水，可能會造成眼睛嚴重傷害，進而可能導致視力喪失。

14.4 何時該尋求醫囑

也應建議病患，如果他們出現併發的眼睛問題(如：外傷或感染)、接受眼睛手術或是眼睛出現任何反應，特別是結膜與眼瞼方面的反應，應該立刻徵詢醫師的建議，是否可以繼續使用本品。

14.5 配戴隱形眼鏡者的使用

應該告知病患LUMIGAN® 0.01%含有氯化鉍，可能會被軟式隱形眼鏡吸收。使用本品前，應先取下隱形眼鏡，滴入15分鐘後再重新戴上。

14.6 與其他眼藥併用

如果使用的局部眼用藥超過一種以上，這些藥物的使用至少應彼此間隔5分鐘以上。

14.7 本品開封後，28日內丟棄。

製造廠：Allergan Pharmaceuticals Ireland

地址：Castlebar Road, Westport, County Mayo, Ireland

藥商：台灣愛力根藥品股份有限公司

地址：台北市羅斯福路二段102號9樓

72449UT10C



“愛力根” 露明目®點眼液劑 0.01%

LUMIGAN® Ophthalmic Solution 0.01%

衛署藥輸字第025294號



完整處方資訊

1 適應症

LUMIGAN® 0.01% (bimatoprost點眼液劑)適用於降低慢性隅角開放性青光眼或高眼壓患者之眼壓。

2 劑量及投與方式

建議劑量為每天晚上在患眼滴一滴眼藥水。每天不可使用LUMIGAN® 0.01% (bimatoprost點眼液劑)超過一次以上，因為已經證實，過度頻繁使用前列腺素衍生物可能會減弱其降眼壓之療效。

在第一次使用後4小時左右，眼壓會開始降低，並在8至12小時左右達到最大療效。

LUMIGAN®可與其他局部眼藥併用，以降低眼壓。如果同時使用的局部眼用藥超過一種以上，這些藥物的使用至少應彼此間隔5分鐘以上。

3 劑型與濃度

Bimatoprost點眼液劑含有0.1mg/mL的bimatoprost (LUMIGAN® 0.01%)。

4 禁忌症

無

5 警語與注意事項

5.1 色素沉著

Bimatoprost點眼液劑曾有導致色素組織產生變化的通報。最常通報的變化為虹膜、眼睛周圍組織(眼瞼)與睫毛色素沉著的增加。一般預期只要使用bimatoprost就會出現色素沉著。這種色素沉著的變化是因為黑色素細胞內的黑色素含量增加，而不是因為黑色素細胞數量增加所造成。在停用bimatoprost後，虹膜色素沉著仍可能為永久性，雖然有些病患的眼睛周圍組織色素沉著與睫毛變化據報可回復至原來狀態。但仍應將色素沉著增加的可能性，告知接受治療的病患。色素沉著增加的長期影響目前仍未知。LUMIGAN® 對黑色素細胞的長期影響，以及對黑色素細胞可能造成的傷害和(或)色素顆粒沈積於其他區域的後果，目前仍屬未知。

在長達數個月至數年的時間，虹膜顏色變化可能都不明顯。一般而言，瞳孔附近的褐色色素會以同心圓方式朝虹膜的邊緣擴散，使整個或部分虹膜呈現較深的褐色。虹膜上的痣或斑點都不會受到治療的影響。雖然觀察到虹膜色素沉著增加的病患，仍可繼續使用LUMIGAN® 0.01% (bimatoprost點眼液劑)，但這些病患應定期接受檢查。(請參閱14：**病患用藥資訊**)。

5.2 睫毛變化

LUMIGAN® 0.01%可能會使患眼的睫毛與柔毛逐漸產生變化。這些變化包括睫毛長度、厚度與數量的增加。睫毛變化通常在停止治療後即可回復至原來狀態。預期僅單眼接受治療病人應被告知：有關接受治療後，該隻眼睛虹膜、眼周圍組織、和眼睫毛的褐色色素沉著增高的可能，因而可能發生兩眼顏色深度不等，也應被告知兩眼眼睫毛的長度、粗細度和(或) 數目不同的情況。

5.3 眼內發炎

急性眼內發炎(如葡萄膜炎)的病患使用LUMIGAN® 0.01%時應特別小心，因為可能會使發炎惡化。

5.4 黃斑水腫

在以bimatoprost點眼液劑治療期間，曾有黃斑水腫(包括囊樣黃斑水腫)的通報。無晶體病患與假水晶體附帶有水晶體後囊撕裂的病患或是已知具有黃斑水腫的風險因子之患者，使用LUMIGAN® 0.01%時，應特別小心。

5.5 隅角閉鎖型、發炎型或新生血管型青光眼

尚未評估LUMIGAN® 0.01%對於隅角閉鎖型、發炎型或新生血管型青光眼的療效。

5.6 細菌性角膜炎

曾有與使用多劑量之局部眼藥容器有關的細菌性角膜炎的案例通報。在大部分案例中，這些容器曾受到患有角膜炎或眼睛上皮表面破損之患者的污染(請參閱14：**病患用藥資訊**)。

5.7 配戴隱形眼鏡者的使用

使用LUMIGAN®0.01%前，應先取下隱形眼鏡，滴入15分鐘後再重新戴上。病人應被告知LUMIGAN® 0.01%所含的benzalkonium chloride可能被軟式隱形眼鏡吸收。

5.8 角膜病變

LUMIGAN® 0.01%所含的benzalkonium chloride濃度為0.02% (0.2mg/mL)，與LUMIGAN® 0.03%含有0.05% (0.5mg/mL)不同，benzalkonium chloride曾被報告引起點狀角膜病變或潰瘍性角膜病變，因此乾眼或角膜損傷的病人經常或長期使用應接受監控。嚴重乾眼病人不應使用。

6 不良反應

6.1 臨床研究經驗

因為臨床研究是在許多不同的條件下進行，因此無法直接比較不同藥物於臨床研究中所觀察到的不良反應發生率，且可能無法反映出在臨床實務中觀察到的比率。

在bimatoprost點眼液劑(0.01%或0.03%)的臨床研究中，最常見的不良反應為結膜充血(範圍介於25%至45%)。約有0.5%至3%使用0.01%或0.03% bimatoprost點眼液劑的病患因為出現結膜充血而停止治療。其他常見的不良反應(> 10%)包括睫毛增生與角膜搔癢。

其他與bimatoprost點眼液劑有關的眼部不良反應(約有1至10%的病患)包括乾眼、視覺障礙、眼睛灼熱、異物感、眼睛痛、眼睛周圍皮膚色素沉著、眼瞼炎、白內障、淺層點狀角膜炎、眼皮紅腫、眼睛刺激感、睫毛顏色變深、眼睛分泌物、流淚、畏光、過敏性結膜炎、眼睛疲勞、虹膜色素沉著增加、結膜水腫、結膜出血與異常毛髮增生。僅有不到1%的病患曾發生通報為虹膜炎的眼內發炎。

約有10%使用bimatoprost點眼液劑的病患曾通報的全身性不良反應為感染(主要為感冒及上呼吸道感染)。其他全身性不良反應(約有1至5%的病患)包括頭痛、肝功能異常與無力。

7 使用於特殊族群

7.1 懷孕

懷孕用藥分類級數C

致畸胎作用：針對懷孕小鼠與大鼠所做的胚胎/胎兒發育研究發現，在分別為人類最大口服劑量33與97倍(依據血液AUC濃度)的bimatoprost時會導致流產。

劑量至少為人類最大使用劑量41倍以上(依據血液AUC濃度)時，出現母體的孕期縮短、死胎機率、後期吸收、產前與產後幼鼠死亡率均增加，且幼鼠體重降低。

目前尚未針對懷孕婦女進行適當、充分對照的LUMIGAN® 0.01%與0.03% (bimatoprost點眼液劑)治療研究。由於動物生殖研究未必能夠預測人類反應，只有在潛在效益大過於對胎兒的潛在風險時，才應讓懷孕女性使用LUMIGAN®。

7.2 授乳中的母親

目前還不知道LUMIGAN®0.01%與0.03%是否會分泌至人類乳汁中，不過動物研究證實，bimatoprost確實會分泌至乳汁中。因為很多藥物都會進入人類乳汁，所以授乳中的婦女使用LUMIGAN®時，應特別小心。

7.3 兒童的使用

並不建議使用在低於16歲的兒童病患中，因為長期慢性使用後，會有與色素沉著增加相關的安全性疑慮。

7.4 老年人的使用

年長與其他成年患者間並未出現安全性或療效的整體臨床差異。

7.5 肝功能異常患者

對曾患有肝臟疾病或基準期時ALT異常、AST異常和/或膽色素異常的受試者而言，使用bimatoprost 0.03%超過48個月對肝功能並無任何不良影響。

8 藥物劑量過量

並無人類藥物劑量過量的相關資訊。如果發生LUMIGAN®0.01% (bimatoprost點眼液劑)藥物劑量過量，應針對症狀進行治療。

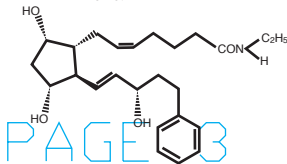
在大鼠與小鼠經口餵食的研究顯示，劑量高達100 mg/kg/day時並不會產生任何毒性。此劑量若以mg/m²表示，相較於10 kg孩童誤食整瓶LUMIGAN® 0.03%時的劑量，至少高出70倍。

9 性狀說明

9.1 主成分資訊

LUMIGAN®0.01%(bimatoprost點眼液劑)是一種具降眼壓活性的prostamide合成衍生物。其化學名稱為

(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihydroxy-2-[(1E,3S)-3-hydroxy-5-phenyl-1-pentenyl]cyclopentyl]-5-N-ethylheptenamide，分子量為415.58。分子式為C₂₅H₃₇NO₄。化學結構為：



Bimatoprost呈粉末狀，極易溶於甲醇及乙醇，微溶於水。LUMIGAN® 0.01%為透明、等滲透壓、無色、無菌的眼藥水，滲透壓約為270-330 mOsmol/kg。

9.2 本品資訊

LUMIGAN®0.01%的**活性成分**：bimatoprost 0.1mg/mL；**防腐劑**：氯化苯二甲銨鉍 (benzalkonium chloride, BAK) 0.2 mg/mL；**無活性成分**：氯化鈉、磷酸氫二鈉、單水合檸檬酸與純水。可加入氫氧化鈉和/或氯化氫，調整其酸鹼值。存放期間的酸鹼值介於6.8至7.8間。

10 臨床藥理學

10.1 作用機轉

Bimatoprost是一種具降眼壓活性的前列腺素合成衍生物。此藥物可選擇性地模仿天然存在的物質prostaglandins。一般認為bimatoprost可經由人類的小樑組織與葡萄膜鞏膜路徑增加水樣液流量，進而降低眼內壓(IOP)。IOP升高是青光眼視野缺損的主要危險因子。IOP值愈高，視神經損傷及視野缺損的可能性就愈高。

10.2 藥物動力學

吸收：15位健康受試者連續兩週每天滴1滴bimatoprost點眼液劑0.03%到雙眼後，10分鐘內的血液濃度達到最高，但是滴入後1.5小時內，大部分受試者的血液濃度即降低到無法偵測的水平(0.025 ng/mL)。第7天與第14天的平均最高血漿濃度(C_{max})與24小時內曲線下面積(AUC₀₋₂₄)很相似，分別約為0.08 ng/mL與0.09 ng·hr/mL，顯示在滴入後1週內，即達到穩定的藥物濃度。藥物並未顯著隨時間累積於體內。

分佈：Bimatoprost分佈至身體組織的程度中等，穩定期的分佈體積為0.67 L/kg。在人體血液中，bimatoprost主要存在於血漿中。約12%的bimatoprost以未結合態存在於人類血漿中。

代謝：眼部給藥後bimatoprost為血液中主要的循環型式。Bimatoprost之後會經過氧化作用、N-去乙基化(N-deethylation)與醛糖酸化作用，形成各種不同的代謝物。

排除：6位健康受試者透過靜脈輸注放射性標定的bimatoprost劑量(3.12 μg/kg)後，原型藥物之最高血液濃度為12.2 ng/mL，隨即快速降低，排除半衰期大約45分鐘。Bimatoprost的血液總廓清率為1.5 L/hr/kg。給予的劑量中有高達67%排入尿液中，25%則可從糞便中回收。



INSERT STANDARDIZED,
9" X 7"
0284401



* ARTWORK IS ACTUAL SIZE

* DROP TEMPLATE AND NOTES BEFORE PROCESSING

Part Number: 72449UT10C

Drawing Number: 0284401

Barcode (Type): 3166 (128C)